

Aus der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich  
(Direktor Prof. Dr. J.A. Auer)

Arbeit unter der Leitung von Dr. S. Kästner

---

**Pharmakokinetik und sedative Eigenschaften von Medetomidin nach  
intramuskulärer Applikation beim Schaf**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Veterinärmedizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
**Pascale Wapf**  
Tierärztin  
von Horgen ZH und Neudorf LU

genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. J. A. Auer, Referent  
PD Dr. K. Nuss, Korreferent

Zürich 2004  
Zentralstelle der Studentenschaft

# INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1.	Lokalisation von $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren im Organismus	3
2.2.	Aufbau der $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren	3
2.3.	Mechanismus der $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren	4
2.4.	Alpha <sub>2</sub> -Agonisten	4
2.5.	Chemischer Aufbau wichtigster Vertreter der $\alpha_2$ -Agonisten	5
2.6.	Klinische Wirkung von $\alpha_2$ -Agonisten	6
2.6.1.	Übersicht der klinischen Wirkungen bei Schaf, Rind, Pferd, Hund und Katze	6
2.6.2.	Kardiovaskuläre Wirkungen	8
2.6.3.	Respiratorische Wirkungen	8
2.7.	Sedationsverlauf nach intravenöser Applikation von Medetomidin bei Wiederkäuern	10
2.8.	Pharmakokinetik	11
2.8.1.	Allgemeine Übersicht	11
2.8.1.1.	Erläuterung der verwendeten pharmakokinetischen Konstanten	13
2.8.2.	Spezielle Kinetik von $\alpha_2$ -Agonisten	14
2.8.2.1.	Absorption und Verteilung	14
2.8.2.2.	Elimination und Ausscheidung	14
2.8.2.3.	Pharmakokinetik von Medetomidin	14

3.	MATERIAL UND METHODIK	16
3.1.	Tiere	16
3.2.	Versuch	16
3.2.1.	Ort und Dauer	16
3.2.2.	Vorbereitung der Tiere	16
3.2.3.	Medikamentenapplikation	16
3.2.4.	Probenentnahme und Verarbeitung	17
3.2.5.	Beurteilung des Zustandes der Schafe während des Versuches	17
3.2.6.	Beurteilung der Sedation	17
3.3.	Probenanalyse	18
3.3.1.	Medetomidinanalyse	18
3.3.2.	Blutgasanalyse	18
3.4.	Pharmakokinetische Berechnungen	19
3.5.	Statistik	20
4.	ERGEBNISSE	21
4.1.	Allgemeines	21
4.2.	Sedation	21
4.2.1.	Sedationsverlauf bei Schaf 722	22
4.3.	Pharmakokinetische Ergebnisse	23
4.3.1.	Plasmakonzentrationen von Medetomidin	23
4.3.2.	Pharmakokinetische Parameter	24
4.4.	Vergleich zwischen Sedationstiefe und Plasmaspiegel	27
4.5.	Blutgaswerte	28

5. DISKUSSION	30
5.1. Verlauf der Sedation	30
5.2. Verlauf der Sedation beim antagonisierten Schaf	31
5.3. Kinetik	33
5.4. Vergleich zwischen Sedationsverlauf und Plasmakonzentration von Medetomidin	38
5.5. Blutgaswerte	39
6. ZUSAMMENFASSUNG	41
7. SUMMARY	43
8. LITERATURVERZEICHNIS	45
9. LEBENSLAUF	55
10. DANKSAGUNG	56
11. ANHANG	57

# 1. EINLEITUNG

Schafe werden häufig als Tiermodell in der Erforschung orthopädischer und kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Aus ethischen und tierschützerischen Gründen ist es daher notwendig, sichere und effektive Analgetika einsetzen zu können.

Spezifische Fragestellungen schliessen den Einsatz von nicht steroidalen Entzündungshemmern oft aus, aufgrund ihrer Interferenz mit der Bestimmung von Cyclo-oxygenase-abhängigen Mediatoren. Daneben besitzen Opiode beim Schaf eine geringere analgetische Potenz als bei anderen Tierarten.

Medetomidin ist ein hochselektiver  $\alpha_2$ -Agonist mit sedativen und stark analgetischen Eigenschaften und stellt daher einen sehr vorteilhaften Zusatz zu anästhetischen Protokollen dar. Beim Schaf sind jedoch nach intravenöser Injektion von verschiedenen  $\alpha_2$ -Agonisten adverse hypoxämische Reaktionen, einschliesslich der Entwicklung eines reversiblen Lungenödems, bekannt. Die Pathogenese dieser Reaktionen wird kontrovers beurteilt. Gesichert scheint jedoch, dass eine periphere Wirkung dieser Substanzen für die Nebenwirkungen verantwortlich ist. Alpha<sub>2</sub>-Agonisten verursachen nach intravenöser Applikation zunächst einen, aufgrund peripherer Effekte ausgelösten initialen Blutdruckanstieg, gefolgt von einem zentralen Blutdruckabfall. Dieser Pressoreffekt ist nach intravenöser Applikation am stärksten ausgeprägt und wird als eine Ursache für die Entwicklung des Lungenödems diskutiert. Die intramuskuläre Applikation von  $\alpha_2$ -Agonisten bei Mensch, Pferd und Rind verhindert die unerwünschten blutdrucksteigernden Effekte.

Pharmakokinetische Untersuchungen zum intramuskulären Einsatz von Medetomidin beim Schaf liegen bisher nicht vor. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, das pharmakokinetische Verhalten von Medetomidin, den Sedationsgrad

und die Ausprägung einer allfälligen Hypoxämie nach intramuskulärer Applikation beim Schaf aufzuzeigen.

## **2. LITERATURÜBERSICHT**

### **2.1. Lokalisation von $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren im Organismus**

Die  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren sind an der Impulsübertragung des sympathischen Nervensystems beteiligt. Sie können zentral und peripher im Organsystem lokalisiert sein (TIMMERMANS et al., 1979). Im Zentralnervensystem sind die  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren an präsynaptischen Nervenendigungen lokalisiert und regulieren die Ausschüttung der sympathischen Transmittersubstanz Norepinephrin. Wird der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt freigesetzt, bewirkt er eine negative Feedbackkontrolle durch Bindung an den  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptor (LANGER, 1974). Alpha<sub>2</sub>-adrenerge Rezeptoren befinden sich auch postsynaptisch in definierten Hirnarealen lokalisiert. Ihre Stimulation bewirkt eine Inhibition der Nervenimpulse in funktionell differenten Neuronen (FRENCH, 1995).

Peripher befinden sich adrenerge Rezeptoren in Pankreasinseln, in der Adenohypophyse, in juxtaglomerulären Zellen der Niere, in den Blutplättchen, im Fettgewebe, im Auge und in glatten Muskelzellen von Gefäßen (SCHEININ und MAC DONALD, 1989).

### **2.2. Aufbau der $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren**

Alpha<sub>2</sub>-adrenerge-Rezeptoren sind Teil einer G-Protein-gekoppelten Familie von Membranrezeptoren, mit einer Länge von ungefähr 450 Aminosäuren. Jedes Protein enthält Abschnitte mit hydrophoben Aminosäuren, die unterteilt werden durch Segmente mit hydrophilen Aminosäuren. Die Proteine sind in die Zellmembran eingebettet. Die hydrophilen Abschnitte bilden Schleifen, die entweder zum Zellinnern oder zum Zelläussern gerichtet sind. Die Fähigkeit von  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren, ein Effektorsystem schnell zu stimulieren, ist auf die membrangebundenen Guanin-Nucleotid-Bindungsproteine (G-Proteine) zurückzuführen. G-Proteine sind heterotrimer und die einzelnen Untereinheiten

werden mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$  bezeichnet. Es zeigt sich, dass die Heterogenität von der  $\alpha$ -Untereinheit abhängig ist (DAUNT und MAZE, 1992).

### **2.3. Mechanismus der $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren**

Charakteristisch für  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren ist eine Hemmung der Adenylatcyclase, wenn sie aktiviert werden. Durch die Stimulation wird G-Inhibit freigesetzt. Das Sinken der Akkumulation von cAMP schwächt die Stimulation der Proteinkinase und die Phosphorylierung regulatorischer Proteine. Im weiteren tritt ein beschleunigter  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austausch auf und  $\text{K}^+$ -Kanäle werden aktiviert. Es tritt auch eine spannungssensitive Hemmung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen auf. Die Hemmung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstromes in den Nervenendigungen manifestiert sich in einer Reduktion der Fusion von synaptischen Vesikeln mit der postsynaptischen Membran, die Veränderungen im Zellinnern bewirken (SCHRÖDER und DIENER, 2000).

Hydrophile Botenstoffe, zum Beispiel Noradrenalin und Adrenalin sowie Peptidhormone, binden an Rezeptoren, die in der Zellmembran lokalisiert sind (SCHRÖDER und DIENER, 2000).

Die Agonisten entfalten im Zusammenhang mit  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren ihre Wirkung über ein G-Protein, das als Verstärker zwischen dem Rezeptor in der Zellmembran und dem Effektorprotein fungiert. Im Zellinnern bildet das Effektorprotein Adenylatcyclase als second-messenger-System aus ATP das cAMP. Dadurch erfolgt ein Konzentrationsanstieg von cAMP, dessen Wirkung sich durch die Aktivierung der Proteinkinase A zeigt. Die Proteinkinase A phosphoryliert Ionenkanäle und Enzyme, welche zu einer Änderung des Funktionszustandes dieser Kanäle führt (SCHRÖDER und DIENER, 2000).

### **2.4. Alpha<sub>2</sub>-Agonisten**

Ein Agonist ist ein Stoff, welcher die Affinität besitzt, sich an einen Rezeptor binden zu können. Der Agonist löst so eine intrinsische Aktivität aus, worauf



eine physiologische Antwort erfolgt (AHRENS, 1996). Die Selektivität bezeichnet den Grad, mit welchem ein Stoff nur an einen Typ von Rezeptoren bindet (ADAMS, 1995).

## 2.5. Chemischer Aufbau wichtigster Vertreter der $\alpha_2$ -Agonisten

Alle in der Veterinärmedizin gebräuchlichen  $\alpha_2$ -Agonisten zeigen einen ähnlichen chemischen Aufbau: Sie bestehen aus einem aromatischen Ring, welcher mit einem heterozyklischen Ring, der ein basisches Stickstoffmolekül enthält, verbunden ist. Alpha<sub>2</sub>-Agonisten sind schwache Basen. Sie sind lipophil aufgrund ihrer Aromatstruktur und die Löslichkeit in organischem Gewebe ist hoch. Bezüglich der Struktur des heterozyklischen Ringes können die  $\alpha_2$ -Agonisten in verschiedene Kategorien eingeteilt werden: Xylazin ist ein Thiazolderivat. Medetomidin, Detomidin, Romifidin und Clonidin sind Imidazolderivate. Die für jeden Vertreter spezifische Löslichkeit im Gewebe ergibt sich aus dem Oktanolpufferverteilungskoeffizienten und der Struktur des heterozyklischen Ringes. Die Löslichkeit von Medetomidin ist rund 600 mal höher als die von Clonidin, was für die Stoffverfügbarkeit im Organismus wesentlich ist (DAUNT und MAZE, 1992).



**Abb. 1:** Strukturformel von Xylazin (links), von Medetomidin (rechts)

Clonidin ist die klassische Modellsubstanz für die  $\alpha_2$ -Agonisten aus der Humanmedizin. Xylazin wird seit über 30 Jahren erfolgreich in der

veterinärmedizinischen Praxis eingesetzt. Detomidin, Romifidin, Medetomidin und Dexmedetomidin (d-Isomer von Medetomidin) sind Vertreter, die erst seit jüngerer Zeit in der Veterinärmedizin Verwendung finden. Medetomidin ( $\pm$ 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-Imidazol) selbst ist eine Verbindung von den zwei optischen Enantiomeren Dexmedetomidin und Levomedetomidin (SEGAL et al., 1989). Im Vergleich zu den bisherigen Agonisten besitzt Medetomidin eine höhere Affinität für zentrale und periphere  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren (VIRTANEN et al., 1988).

## **2.6. Klinische Wirkung von $\alpha_2$ -Agonisten**

### **2.6.1. Übersicht der klinischen Wirkungen bei Schaf, Rind, Pferd, Hund und Katze**

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten gehören zu den Sedativa mit analgetischen und myorelaxierenden Wirkungskomponenten. Alle  $\alpha_2$ -Agonisten zeigen ähnliche Wirkungen, die sich nur in Sedationsgrad- und -dauer unterscheiden. Nach Applikation sind die Tiere ruhig, entspannt und ein Verlust der Wachsamkeit wird beobachtet. Die Effekte bei ansteigenden Dosen sind Anxiolyse, Sedation und Analgesie (SHORT, 1992). Medetomidin ist ein hochselektiver  $\alpha_2$ -Agonist mit starken sedativen und analgetischen Eigenschaften (NILSFORS et al., 1989, MAZE und TRANQUILLY, 1991, MUGE et al., 1994). Beim Schaf ist die Medetomidin-induzierte Analgesie dosisabhängig und der Effekt kann mit einer hochdosierten Fentanylgabe, einem Opioid, verglichen werden (MUGE et al., 1994, MUGE et al., 1996).

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten wurden ursprünglich in der Humanmedizin zur Behandlung von Hypertonie und Tachykardie eingesetzt. Clonidin wurde als erster, relativ selektiver  $\alpha_2$ -Agonist verwendet. Dabei stellte sich heraus, dass Clonidin durch die Stimulation von  $\alpha_2$ -Rezeptoren eine verminderte sympathische Aktivität bewirkt, die sich in klinischen Nebenwirkungen wie Sedation und verlängerten Schlafphasen äußert (SHORT, 1992).

In der Veterinärmedizin wurde Xylazin erstmals als  $\alpha_2$ -Agonist zur Sedation bei Wiederkäuern und Pferden verwendet (CLARKE und HALL, 1969). Beim Hund wird Medetomidin sehr häufig eingesetzt und bewirkt nach intravenöser Applikation eine dosisabhängige Sedation und Analgesie. Hunde und Katzen reagieren bei alleiniger Sedation mit Medetomidin oft mit Erbrechen (STENBERG et al., 1987, VAINIO et al., 1989). Bei der Katze ist der sedative Effekt von  $\alpha_2$ -Agonisten höher, während der analgetische Effekt weniger ausgeprägt zu sein scheint (STENBERG et al., 1987).

Im Bereich der endokrinen Organe bewirken  $\alpha_2$ -Agonisten vor allem eine verminderte Insulinausschüttung. Der Mechanismus besteht in einer direkten Hemmung der Insulinausschüttung, durch Aktivierung der  $\alpha_2$ -Adrenoceptoren an den  $\beta$ -Zellen der Inselzellen des Pankreas. Weiter ist nach Medetomidinapplikation ein Anstieg des Wachstumshormonspiegels zu beobachten. Alpha<sub>2</sub>-Agonisten bewirken eine vermehrte Diurese durch Senkung des Hormons ADH (MAC DONALD und VIRTANEN, 1992). Beim Pferd reduziert sich die Gastrointestinalmotilität, woraus sich Komplikationen in der Form von Ileusgefahr bei Kolikern, sowie Maskierung von Koliksymptomen durch den Analgesieeffekt einstellen können (LOWE und HILFIGER, 1986). Rinder zeigen während Sedation mit Xylazin eine stark erhöhte Salivation aufgrund eines gehemmten Schluckmechanismus. Die Pansenmotilität ist stark vermindert und es kann zur Ausbildung einer leichtgradigen Tympanie kommen. Die Haubenkontraktion ist fast vollständig aufgehoben (SHORT, 1992). Bei tragenden Stuten und Kühen sind vereinzelt Spontanaborte verzeichnet worden, weil  $\alpha_2$ -Agonisten einen erhöhten Uteruston bewirken können (CLARKE und TAYLOR, 1986). Beim Rind ist nach Applikation von Xylazin ein stark verminderter Blutfluss durch den Uterus sowie ein verminderter arterieller Sauerstoffgehalt in der *A. uterina* zu verzeichnen (HODGSON et al., 2002).

### **2.6.2. Kardiovaskuläre Wirkungen**

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten bewirken nach einer initialen Hypertension, durch Stimulation von peripheren arteriellen  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren, eine zentral vermittelte Hypotension. Daneben verursachen  $\alpha_2$ -Agonisten eine Bradykardie, die während der Sedationsdauer nur mit Antagonisierung wieder aufgehoben werden kann. Der Mechanismus besteht darin, dass der Sympatikonotus zentral gedämpft wird und dadurch eine reflexartige Vagusstimulation in den Vordergrund tritt (MAC DONALD und VIRTANEN, 1992). Diese Vagusstimulation bewirkt eine Bradykardie und hat ein vermindertes Herzminutenvolumen sowie eine Hypotension zur Folge (HAYASHI und MAZE, 1993). Beim Pferd entwickelt sich eine Bradyarrhythmie (SHORT, 1992), die dosisabhängig zu sein scheint (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al. 1999). Beim Hund treten ebenfalls Bradykardien und Sinusarrhythmien mit reduzierter Herzauswurfleistung auf (VAINIO et al., 1989). Bei der Katze kann sich eine starke Linksherzinsuffizienz entwickeln, ausgelöst durch eine negative Inotropie (STENBERG et al., 1987).

### **2.6.3. Respiratorische Wirkungen**

Nach der Applikation von  $\alpha_2$ -Agonisten zeigen sich beim Rind unbedeutende respiratorische Veränderungen (PYÖRÖLÄ et al., 1986), allenfalls wird eine geringgradige Atemdepression beschrieben (CLARKE und HALL, 1969). Beim Pferd wird ebenfalls nur eine leichte Atemdepression verzeichnet (CLARKE und TAYLOR, 1986). Beim Hund wird eine dosisabhängige, verminderte Atemfrequenz bis hin zur Apnoe beobachtet (VAINIO et al., 1989).

Nach der intravenösen Applikation von Medetomidin beim Schaf kann initial für die Dauer von wenigen Minuten eine Apnoe auftreten. Anschliessend zeigt sich ein starker Anstieg der Atemfrequenz mit Maximalwerten von 80 Atemzügen pro Minute (CELLY et al., 1997b).

Bei Rindern (DE MOOR und DESMET, 1971) und Ziegen (DOCHERTY und MC GRATH, 1980, NOLAN et al., 1986) wurde bei Applikation von  $\alpha_2$ -Agonisten ein leicht verminderter Sauerstoffpartialdruck im Blut nachgewiesen. Beim Schaf hingegen sind hochgradige Hypoxämien ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) (PSCHYREMBEL, 2002) mit Ausbildung eines alveolären Lungenödems dokumentiert (MITCHELL und WILLIAMS, 1977, AZIZ und CARLYLE, 1978, RAPTOPOULOS et al., 1985, WATERMAN et al., 1987, EISENACH, 1988, NOLAN und CALLINGHAM, 1990, CELLY et al., 1997a, CELLY et al., 1997b, BACON et al., 1998, CELLY et al., 1999b, KÄSTNER et al., 2001). Die Normalwerte des  $\text{PaO}_2$  beim Schaf sollten gemäss verschiedenen Studien 90 mmHg nicht unterschreiten (BACON et al., 1998, CELLY et al., 1999a). Die enge Beziehung zwischen  $\alpha_2$ -Agonist-induzierter Sedation und dem Grad der Hypoxämie scheint  $\alpha_2$ -Rezeptor abhängig zu sein und steht nicht im Zusammenhang mit  $\alpha_1$ -Rezeptoren. Schafe die vor der Sedation mit einem  $\alpha_1$ -Antagonisten behandelt wurden, zeigten nach der Sedation eine Hypoxämie, während Tiere, die mit einem  $\alpha_2$ -Antagonisten behandelt wurden, im Laufe der Sedation keine Hypoxämie zeigten (NOLAN et al., 1986, WATERMAN et al., 1987).

Die Pathogenese dieser spezie-spezifischen Reaktion wird kontrovers diskutiert (RAPTOPOULOS et al., 1995, BACON et al., 1998, CELLY et al., 1999b). Eine mögliche Erklärung ergibt sich aus der Entwicklung einer vaskulären Kongestion (EISENACH, 1988) respektive eines Pressoreffektes, infolge einer Venokonstriktion durch Stimulation von peripheren  $\alpha_{2B}$ -Rezeptoren (DOCHERTY und MC GRATH, 1980, LINK et al., 1996). Dadurch erfolgt ein starker Anstieg des Lungenkapillardruckes mit einer nachfolgenden Ruptur der Kapillarwände und einer Diapedese von Erythrozyten in das Alveolarlumen (BACON et al., 1998).

Eine weitere Hypothese beschreibt eine beim Schaf durch  $\alpha_2$ -Agonisten verursachte Plättchenaggregation in den Pulmonarkapillaren (EISENACH,

1988). Xylazin erhöht den Plasmaspiegel von Thromboxan- $\beta_2$  und kann durch die Gabe des  $\alpha_2$ -Antagonisten Atipamezol verhindert werden (RAPTOPOULOS et al., 1995). Durch die vorherige Gabe von Acetylsalicylsäure konnte eine Plättchenaggregation verhindert werden, jedoch nicht das Absinken der Blutoxygenierung (NOLAN und CALLINGHAM, 1990).

Eine dritte Hypothese geht von einer toxischen Aktivierung der pulmonären intravaskulären Makrophagen (PIM) durch  $\alpha_2$ -Agonisten aus. Diese Zellpopulation wird vor allem bei Wiederkäuern und beim Pferd beschrieben, wobei das Schaf eine besonders hohe Anzahl dieser Zellen besitzt (CELLY et al., 1997b). Die Aktivierung der PIM's soll zu einer Schädigung der Kapillar-endothelien und der Typ-I-Alveolarzellen mit nachfolgender Ausbildung eines Lungenödems führen (CELLY et al., 1999a). BACON und Mitarbeiter konnten jedoch keine Mediatoren der Entzündungskaskade nach der Verabreichung von Xylazin nachweisen (BACON et al., 1998).

## **2.7. Sedationsverlauf nach intravenöser Applikation von Medetomidin bei Wiederkäuern**

Nach der intravenösen Applikation von 40  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin legten sich Milchkühe nach 1.5 Minuten ab und verblieben über 180 Minuten in Brustlage (RANHEIM et al., 1999). Kälber hingegen gingen nach der gleichen intravenösen Dosis bereits nach weniger als einer Minute zu Boden (0.61 Minuten) und konnten sich erst nach 285 Minuten wieder spontan erheben (RANHEIM et al., 1998). Beim Schaf traten nach intravenöser Applikation von 15  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin erste Anzeichen einer Sedation nach 2-3 Minuten ein und die Tiere legten sich ab. Bereits nach 90-130 Minuten konnten die Tiere selbständig aufstehen (MUGE et al., 1996). Bei Applikation von 40  $\mu\text{g/kg}$  vergingen rund 6 Minuten bis sich die Tiere in Brustlage befanden und nach rund 150 Minuten war die Sedation zu Ende (RANHEIM et al., 2000). Nach Applikation von 60  $\mu\text{g/kg}$  zeigte sich beim Rentier Sternallage nach einer

Minute. Sechzig Minuten später wurde den Tieren 300 µg/kg Atipamezol appliziert, was zwei Minuten später eine Beendigung der Sedation zur Folge hatte (RANHEIM et al., 1997).

## **2.8. Pharmakokinetik**

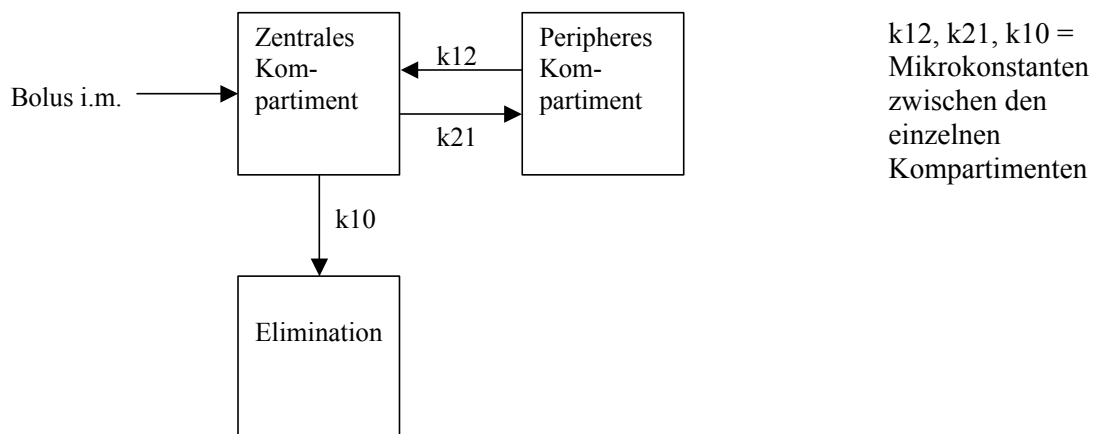
### **2.8.1. Allgemeine Übersicht**

Die Pharmakokinetik beschreibt quantitativ den zeitlichen Verlauf einer Arzneimittelkonzentration oder der Metabolitenkonzentration im Körper. Sie schliesst die mathematische Evaluation der Medikamentenaufnahmerate, die Verteilung innerhalb des Organismus, die Metabolisierungsrate und die Ausscheidung aus dem Körper mit ein. Im Gegensatz dazu beschreibt die Pharmakodynamik die Wirkungen eines Arzneimittels im Organismus (GIBALDI und PERRIER, 1982).

Die Pharmakokinetik ist somit ein mathematisches Modell für die Bestimmung der Medikamentendosierung. Die Pharmakokinetik eines Medikamentes ist speziesabhängig. Die Medikamentenwirkung findet häufig an spezifischen Rezeptoren oder Wirkungsorten statt, ist allerdings praktisch nicht messbar. Die Plasma- bzw. Serummedikamentenkonzentrationen erreichen jedoch meist ein Gleichgewicht mit den Gewebeflüssigkeiten. Kinetikmodelle beschreiben Medikamentenkonzentrationen als eine Funktion der Zeit. Das einfachste kinetische Modell ist das Einkompartimentmodell. Der Körper wird als homogene Einheit angesehen, indem sich alle Körperflüssigkeiten sogleich nach der Arzneimittelgabe in einem Fließgleichgewicht befinden. Die für die Verteilung im Organismus notwendige Zeit wird als vernachlässigbar kurz beurteilt (GIBALDI und PERRIER, 1982).

Die Plasmakonzentration ist abhängig vom Verteilungsvolumen und von der verabreichten Dosis. Zufluss, Abfluss und Transfer zwischen den verschiedenen Kompartimenten gehorchen den Gesetzen einer Kinetik 1. Ordnung, und jeder Prozess ist charakterisiert durch eine spezifische Konstante. Für dieses Modell

wird auch der Begriff lineare Kinetik verwendet. Dabei wird angenommen, dass sich bei den Eliminationsvorgängen der Stoff proportional zu seiner vorhandenen Konzentration umsetzt. Die Konzentrations-Zeit-Kurve ergibt in der semilogarithmischen Darstellung im einfachsten Fall eine Gerade (GIBALDI und PERRIER, 1982).



**Abb. 2:** Pharmakokinetisches Zwei-Kompartimentmodell

Die Pharmakokinetik der meisten Stoffe ist charakterisiert durch Sättigung von Eliminations- und Bindungsmechanismen im Körper. Die Elimination und Verteilung des Stoffes gehorchen nicht den Gesetzen einer Kinetik 1. Ordnung oder linearer Kinetik, sondern einem nichtlinearen, oder Zweikompartimentmodell. Unterschieden wird zwischen einem zentralen Kompartiment, repräsentiert durch gut durchblutete Organe wie Herz, Niere, Leber, Gehirn und ein Peripheres- oder Gewebekompartiment repräsentiert durch weniger gut durchblutete Gewebe wie Haut, Skelettmuskulatur und Fett. Das Ausmass der Verteilung ist abhängig von der Membrandurchlässigkeit, dem Gewebeumfang und der Löslichkeit des Stoffes in Gewebeflüssigkeiten. Das periphere und zentrale Kompartiment stehen erst nach einer gewissen Zeit im Gleichgewicht zueinander (GIBALDI und PERRIER, 1982). Das



Zweikompartimentmodell stellt eine Vereinfachung der Tatsache dar, dass die Verteilung eines Stoffes in verschiedene Gewebe im Organismus sehr komplex ist.

#### **2.8.1.1. Erläuterung der verwendeten pharmakokinetischen Konstanten**

Die Absorptionshalbwertszeit ( $t_{1/2\text{abs}}$ ) beschreibt die Zeitspanne, in der eine Plasmakonzentration auf die Hälfte ihres ursprünglichen Wertes angestiegen ist. Sie ist nur bei extravasaler Applikation messbar. Die Verteilungshalbwertszeit ( $t_{1/2\alpha}$ ) charakterisiert die Zeitspanne der Umverteilung in die Gewebe. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) beschreibt die Ausscheidungsphase eines Stoffes aus dem Organismus.  $T_{\text{max}}$  beschreibt den Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration korrespondierend mit  $C_{\text{max}}$  der maximalen Plasmakonzentration eines Stoffes. Unter der Gesamtkörperclearance (Cl) versteht man das Mass der Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Arzneimittels, dargestellt als das Plasmavolumen, welches pro Zeiteinheit von der untersuchten Substanz befreit wird (DERENDORF und GARRETT, 1987). Das Verteilungsvolumen im Steady-State-Zustand  $V_{\text{dss}}$  repräsentiert das Volumen in dem der Arzneistoff sich verteilt hat, wenn der Medikamententransfer vom zentralen ins periphere Kompartiment dem Transfer in die Gegenrichtung entspricht (DERENDORF und GARRETT, 1987).

Die mittlere Verweildauer MRT entspricht der Zeit, die es dauert, bis 63.2% einer Stoffdosis eliminiert sind. Dieser Wert entspricht in seiner Bedeutung der Eliminationshalbwertszeit. Bei einer nicht intravenösen Applikationsform ist die MRT gegenüber der intravenösen Applikation verlängert. Die Differenz zwischen der MRT nach nicht-intravenöser Gabe und nach intravenöser Gabe wird als mittlere Resorptionszeit MAT bezeichnet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist ein rechnerischer Wert, der es ermöglicht, die vom Körper über die Zeit aufgenommene Arzneimittelmenge zu beurteilen. Die AUC wird durch

Integration der Plasmaspiegel-Zeit Kurve errechnet (DERENDORF und GARRETT, 1987).

### **2.8.2. Spezielle Kinetik von $\alpha_2$ -Agonisten**

Die Pharmakokinetik von Medetomidin und anderen  $\alpha_2$ -Agonisten wird häufig durch ein Zweikompartimentmodell beschrieben (SALONEN, 1989).

#### **2.8.2.1. Absorption und Verteilung**

Die systemische Verfügbarkeit von  $\alpha_2$ -Agonisten ist auf oralem Weg schwach, darum müssen sie intramuskulär, intravenös oder subkutan appliziert werden. Die Absorption und Verteilung erfolgen sehr rasch, erwiesen durch die Parameter der tiefen Absorptionshalbwertszeit und der schnell erreichten maximalen Plasmakonzentration. Grund dafür ist der Aufbau der  $\alpha_2$ -Agonisten; sie sind klein, lipophil und diffundieren rasch durch Zellmembranen und Gewebestrukturen (SALONEN, 1992).

#### **2.8.2.2. Elimination und Ausscheidung**

Die meisten Vertreter der  $\alpha_2$ -Agonisten werden rasch eliminiert. Die Elimination erfolgt durch Biotransformation in der Leber. Der Aromatring wird hydroxyliert, dehydrogeniert und konjugiert und wird dadurch hydrophil. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren. Die Gesamtkörperclearance hängt direkt vom portalen Blutfluss durch die Leber ab (SALONEN, 1989). Als Ausnahme scheint bei Clonidin der renale Anteil der Clearance signifikant zu sein (SALONEN, 1992).

#### **2.8.2.3. Pharmakokinetik von Medetomidin**

Intravenöse Einzelinjektionen von Medetomidin beim Schaf wurden in früheren Veröffentlichungen mit unterschiedlich hohen Dosen studiert (MUGE et al., 1996, RANHEIM et al., 2000). Die schnelle Verteilungsrate von Medetomidin zeigt sich beim Schaf ebenso wie bei anderen Spezies, bei denen  $\alpha_2$ -Agonisten

angewendet werden. Dies spiegelt den lipophilen Charakter der  $\alpha_2$ -Agonisten wider (SALONEN et al., 1995; MUGE et al., 1996; BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 1999). Beim Schaf zeigt sich ein linearer Zusammenhang des Verlaufes vom Plasmaspiegel und der Sedationstiefe (MUGE et al., 1996, RANHEIM et al., 2000). Bei Rentieren, Kälbern und Kühen jedoch korreliert die Plasmakonzentration von Medetomidin weniger mit der Sedationstiefe (RANHEIM et al., 1997, RANHEIM et al., 1998, RANHEIM et al., 1999). Medetomidin wird beim Schaf sehr rasch aus dem Plasma eliminiert (RANHEIM et al., 2000). Bei der Ratte ist Medetomidin 0.3- 0.5 h nach Applikation in gut durchbluteten Organen wie Hirn, Leber, Niere, Nebenniere und Lunge nachweisbar (SALONEN und ELORANTA, 1990). Bei intravenöser Einmalapplikation von Medetomidin beim Schaf mit 15  $\mu\text{g/kg}$  betrug die AUC  $417.11 \pm 80.90 \text{ ng} \times \text{min/ml}$  mit einer Eliminationshalbwertszeit von  $37.85 \pm 2.84$  Minuten und einer Clearance von  $57.58 \pm 2.84 \text{ ml/min} \times \text{kg}$  (MUGE et al., 1996). Nach einer Einmalinjektion von 40  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin beim Schaf zeigte sich eine Eliminationshalbwertszeit von  $34.8 \pm 7.3$  Minuten, eine AUC von  $953 \pm 223 \text{ ng} \times \text{min/ml}$ , eine MRT von  $37.2 \pm 10.9$  Minuten, ein Steady-State-Volumen von  $177 \pm 0.26 \text{ l/kg}$  und eine Clearance von  $44.2 \pm 11.3 \text{ ml/min} \times \text{kg}$  (RANHEIM et al., 2000).

Mastkälbern, denen 40  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin intravenös appliziert wurde, zeigten eine Eliminationshalbwertszeit von  $44.4 \pm 14.2$  Minuten, eine AUC von  $1046 \pm 169 \text{ ng} \times \text{min/ml}$ , eine MRT von  $30.1 \pm 4.0$  Minuten, ein  $V_{\text{dss}}$  von  $1.75 \pm 0.3 \text{ l/kg}$  und eine Clearance von  $33.1 \pm 5.5 \text{ ml/min} \times \text{kg}$  (RANHEIM et al., 1998). Bei Milchkühen wurden nach intravenöser Applikation von 40  $\mu\text{g/kg}$  folgende pharmakokinetischen Parameter nachgewiesen: Eliminationshalbwertszeit:  $52.7 \pm 25.3$  Minuten, AUC:  $1759 \pm 395 \text{ ng} \times \text{min}$ , MRT:  $72.7 \pm 30.7$  Minuten, Steady-State-Volumen:  $1.21 \pm 0.32 \text{ ml/kg}$  und eine Clearance:  $24.2 \pm 6.5 \text{ ml/min} \times \text{kg}$  (RANHEIM et al., 1999).

### **3. MATERIAL UND METHODIK**

#### **3.1. Tiere**

Die Untersuchung erfolgte an 10 adulten, klinisch gesunden, weiblichen Schafen, mit einem Gewicht zwischen 45 und 55 kg. Das Alter betrug zwei bis vier Jahre. Drei Tiere waren Vertreter der Rasse Weisses Alpenschaf, ein Tier ein Engadiner Fuchsschaf und die übrigen waren Kreuzungstiere. Der Gesundheitsstatus wurde mit einem kurzen klinischen Allgemeinuntersuchung ermittelt und durch einen Hämatologie- und Blutchemiestatus vervollständigt. Die Schafe waren alle klinisch ohne besondere Befunde und nicht trächtig.

#### **3.2. Versuch**

##### **3.2.1. Ort und Dauer**

Die Untersuchungen wurden Anfang September 2000 im Zeitraum von einer Woche im alten Strickhof des Tierspitals Zürich durchgeführt, wo sich die Schafe in einem Laufstall mit Stroh als Unterlage befanden. Gefüttert wurden sie mit Heu und Wasser *ad libitum*.

##### **3.2.2. Vorbereitung der Tiere**

Am Vorabend der Versuche wurde den ausgewählten Schafen ein Venenverweilkatheter (Secalon® Flo Switch Introducer, Ohmeda, Swindon, UK) in die linke Jugularvene eingesetzt. Die Tiere wurden in Paaren separiert mit ständigem Sichtkontakt zum Rest der Herde und über Nacht gefastet. Wasser stand zur freien Verfügung.

##### **3.2.3. Medikamentenapplikation**

Den Schafen wurden 30 µg/kg Körpergewicht Medetomidin (Domitor®, Orion Animal Health, Finnland) intramuskulär in die Anconäenmuskulatur injiziert. Die Injektion wurde bei allen Tieren durch dieselbe Person ausgeführt.

#### **3.2.4. Probenentnahme und Verarbeitung**

Nach 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 240, 360, 600 Minuten wurden Blutproben aus dem Venenverweilkatheter direkt in EDTA enthaltende Sammelröhrchen (Vacutainer® EDTA K<sub>3</sub> Becton Dickinson, Meylan Cedex, France) entnommen. Zuvor wurden jeweils 2 ml Blut aus dem Katheter aspiriert und verworfen. Nach jeder Entnahme wurde der Katheter mit 10 ml heparinisierter Kochsalzlösung gespült. Innerhalb einer Stunde nach Entnahme wurde Plasma mittels Zentrifugation mit 2000 g für 10 Minuten separiert und in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Bis zur Analyse wurde das Plasma bei –70°C tiefgefroren aufbewahrt.

Zur Beurteilung der Blutgase wurde am Vorabend des Versuches (Basiswert) und 35 Minuten nach Beginn des Versuches eine arterielle Blutprobe an einem Ast der *A. auricularis* entnommen. Der Zeitpunkt der Entnahme basierte auf früheren Untersuchungen, in deren Verlauf zu diesem Zeitpunkt Anzeichen einer Hypoxämie am häufigsten auftraten.

#### **3.2.5. Beurteilung des Zustandes der Schafe während des Versuches**

Während des Versuchsverlaufes wurden Atemfrequenz, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung pulsoxymetrisch (Ohmeda Biox 3740 Pulse Oximeter, BOC Health Care, England) überwacht. Für den Fall einer Komplikation standen Atipamezol (Antisedan®, Orion Animal Health, Finnland) als Antagonist und Sauerstoff zur Insufflation zur Verfügung.

#### **3.2.6. Beurteilung der Sedation**

Die Sedation – Beginn, Dauer und Tiefe – wurde durch die gleiche Person abgeschätzt. Die Beurteilung des Zustandes begann kurz vor der venösen Blutentnahme, um eine Beeinflussung der Sedation durch äussere Stimulation zu vermeiden. Das Ziel war, die Schafe nach der Applikation von Medetomidin in

Ruhe zu lassen und ausser für die Probenentnahme weder akustisch noch taktil zu stimulieren.

Für die Beurteilung der Sedation wurde eine Skala von eins bis zehn verwendet:

- 0 = Stehen, aufmerksam, Verhalten normal
- 1 = Stehen, aufmerksam, reduzierte Ohren- und Kopfbewegungen
- 2 = Stehen, leichtes Kopfsenken
- 3 = Stehen, mässiges Kopfsenken
- 4 = Stehen, starkes Kopfsenken, Ataxie
- 5 = Stehen, starkes Kopfsenken, starke Ataxie (Stolpern)
- 6 = Sternallage, Kopf aufrecht
- 7 = Sternallage, Kopf heben unmöglich
- 8 = Seitenlage, gelegentlich Versuche Sternallage einzunehmen
- 9 = Seitenlage, unkoordinierte Kopf- und Gliedmassenbewegungen
- 10 = Seitenlage, keine Bewegungen

### **3.3. Probenanalyse**

#### **3.3.1. Medetomidinanalyse**

Die Plasmamedetomidinkonzentrationen wurden durch Kapillargaschromatographie mit chemischer Negativionisationsmassenspektrographie bestimmt (VUORILEHTO et al., 1989). Als interner Standard wurde Detomidin verwendet. Für die Kurvenkalibrierung wurde Schafplasma mit Dexmedetomidin versetzt. Die untere Nachweisgrenze betrug 0.05 ng/ml.

#### **3.3.2. Blutgasanalyse**

Die arterielle Blutprobe wurde in eine heparinisierte Spritze aufgezogen, mit einem Stopfen verschlossen und bis zur Analyse (ABL 500 Acid Base Analyzer, Radiometer Kopenhagen, Dänemark) in Eiswasser aufbewahrt.

### 3.4. Pharmakokinetische Berechnungen

Die Plasmamedetomidinkonzentrationen der einzelnen Tiere wurden in einer EXCEL-97-Tabelle gespeichert. Mit Hilfe graphischer Darstellung und linearer Regression wurden die pharmakokinetischen Parameter mit der Computersoftware TopFit 1.1 (Thomae GmbH, Biberach an der Riss, Deutschland) berechnet.

Um das geeignete Modell mathematisch optimal auszuwählen, wurden die im TopFit-Programm enthaltenen und bei jeder Iteration automatisch ausgeführten Aikaike Informations- (AIC), Schwarz- (SC) und Imbimbo- (IB) Kriterium beurteilt (HEINZEL, 1991).

Medetomidin ist eine hochlipophile Komponente und wird nach intramuskulärer Applikation bei verschiedenen Spezies (SALONEN, 1989) vollständig absorbiert. Deshalb wurde für die Berechnungen im Modell eine Bioverfügbarkeit (F) von 100% angenommen.

Für die Beschreibung der Medetomidin-Plasmakurve eignete sich ein Zwei-Kompartimentenmodell mit Resorption 1.Ordnung für extravasale Applikation (DERENDORF und GARRETT, 1987) nach folgender triexponentialer Gleichung:

$$C_p(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} - C e^{-k_{01}t}$$

Mit  $C_p(t)$  = Medetomidinkonzentration im Plasma zur Zeit  $t$ ;  $A$  and  $B$  = Plasmakonzentration zum Zeitpunkt 0 der Verteilungs- beziehungsweise Eliminationskurve;  $C$  = fiktive Medetomidinkonzentration zum Zeitpunkt 0 ( $-C = A+B$ );  $k_{01}$  = Absorptionskonstante;  $\alpha$  = Verteilungskonstante;  $\beta$  = Eliminationskonstante;  $e$  = Eulersche Zahl. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde mit der Trapezoidregel gegen Unendlich extrapoliert, geschätzt. Die

Absorptionshalbwertszeit ( $t_{1/2\text{abs}} = \ln 2/k_{01}$ ); die Verteilungshalbwertszeit ( $t_{1/2\alpha} = \ln 2/\alpha$ ); die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta} = \ln 2/\beta$ ); die Gesamtkörperclearance ( $Cl = \text{Dosis}/AUC$ ); die mittlere Absorptionszeit ( $MAT = 1/k_{01}$ ); die mittlere Verweildauer ( $MRT = (A/\alpha + B/\beta)/(A/\alpha + B/\beta) - 1/k_{01}$ ) und das Verteilungsvolumen im Verteilungsgleichgewicht ( $V_{d_{ss}} = \text{Dose} \times (MRT - MAT)/AUC$ ) wurden nach Standardformeln berechnet (DERENDORF und GARRETT, 1987). Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) und der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{\text{max}}$ ) wurden durch die erste Ableitung von  $C_p'(t) = 0$  bestimmt.

### 3.5. Statistik

Die Daten wurden durch beschreibende Statistik, den t-Test und Spearman's Rang-Korrelation mit Hilfe einer Computersoftware (Systat 7.0 für Windows, SPSS, Chicago, USA) analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.



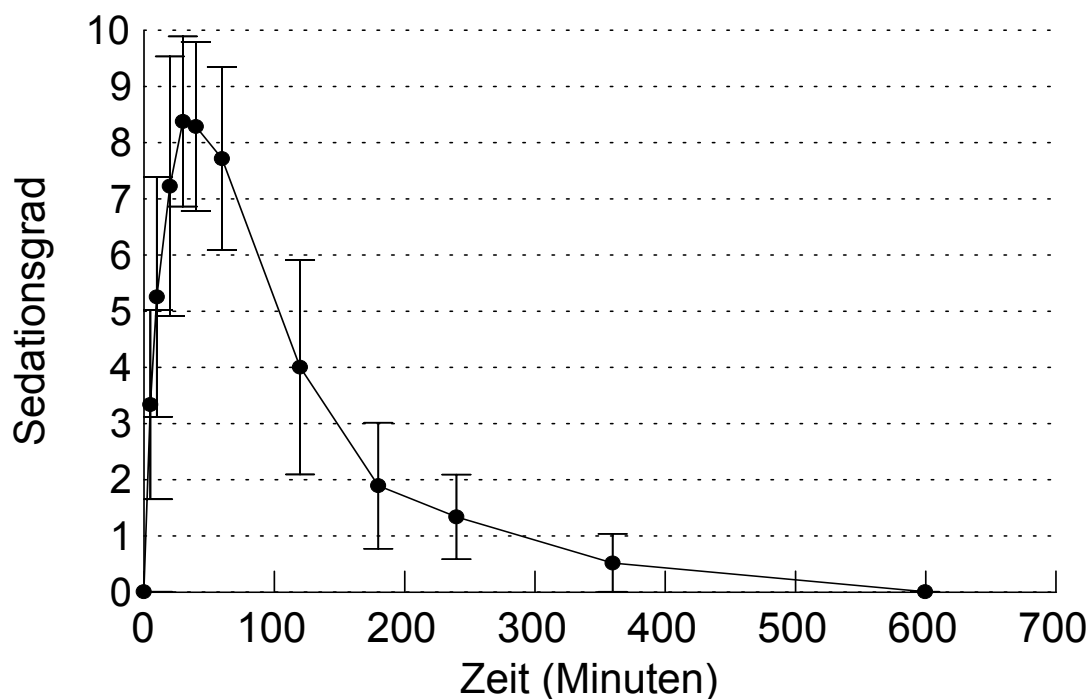
## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Allgemeines

Schaf 722 zeigte nach 15 Minuten starke Atemnot und zyanotische Schleimhäute. Deshalb musste das Tier vor Beendigung des Versuches mit Atipamezol (150 µg/kg intravenös) antagonisiert werden. Dieses Tier wurde von allen Berechnungen ausgeschlossen. Der genaue Ablauf wird in Kapitel 4.2.1 beschrieben.

### 4.2. Sedation

Bei sämtlichen neun Schafen zeichnete sich ein ähnlicher Sedationsverlauf (Abb. 3). Fünf Minuten nach Applikation von Medetomidin zeigte sich ein gut sichtbarer Sedationseintritt, gekennzeichnet durch Hängenlassen des Kopfes, Vorfall des dritten Augenlides und Schwanken.



**Abb. 3:** Sedationsverlauf [Mittelwert (SD)] nach intramuskulärer Applikation von 30 µg/kg Medetomidin bei neun Hausschafen.

Nach 30 Minuten war die Wirkung von Medetomidin so stark, dass die Tiere sich niederlegten. Sie verblieben dabei vorerst in Sternallage, um sich Augenblicke später in Seitenlage zu begeben. Während dieser Zeit hielten die Tiere die Augen geschlossen. Die Schafe waren jedoch auch während dieser Zeit empfindlich auf äussere Stimuli, wie beispielsweise Lärm oder Hundegebell. Wurden sie entgegen dem Ziel sie nicht zu stimulieren stimuliert, wackelten sie mit den Ohren, hoben den Kopf oder standen für kurze Zeit auch aus tiefster Sedation auf, legten sich jedoch Momente später wieder hin. Nach einem Zeitraum von 2 Stunden erhoben sich die Tiere, zuerst in Sternallage, in der sie noch ungefähr eine halbe Stunde verblieben. Dies wurde anhand der Skala mit Grad 4-5 bewertet. Die Sedation war nach 2.5 bis 3 Stunden mit dem Vorhandensein von Ataxien, die Schafe konnten jedoch selbstständig stehen, noch immer sehr gut erkennbar und dies ergab Grad 2 in der Skala. Vollständig abgeklungen war die Sedation je nach Tier 4 bis 6 Stunden nach Applikation von Medetomidin.

#### **4.2.1. Sedationsverlauf bei Schaf 722**

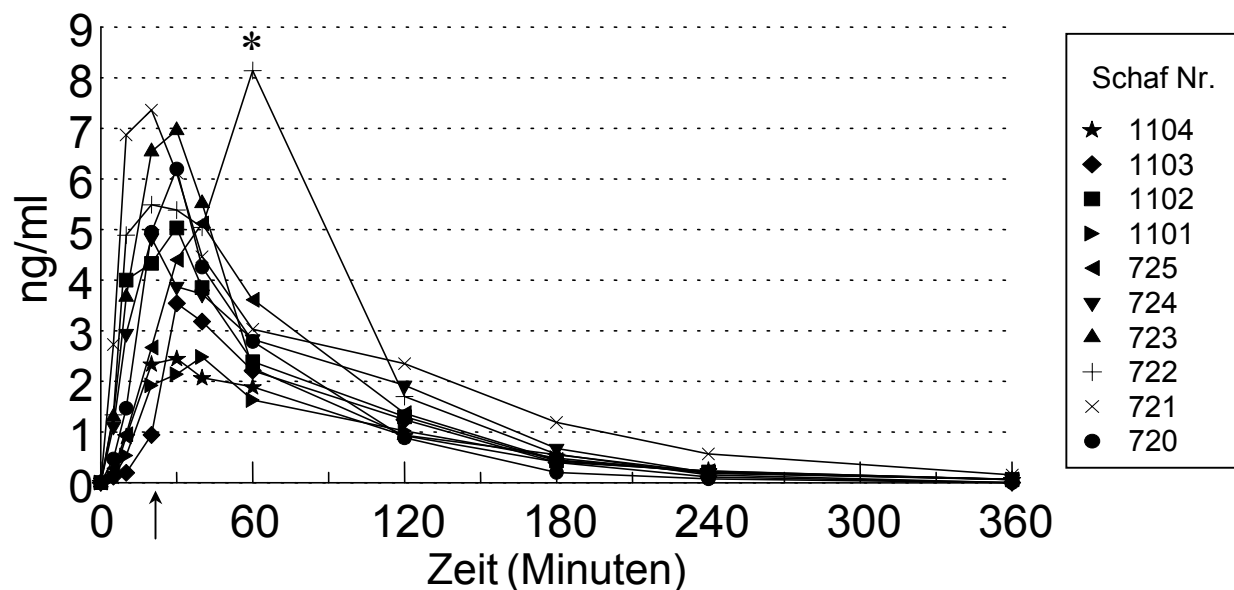
Das Schaf mit der Nummer 722 (Engadiner Fuchsschaf) zeigte nach 5 Minuten Grad 4 (= Stehen, starkes Kopfsenken, Ataxie) in der Sedationsskala. Nach 15 Minuten hechelte es sehr stark und hatte zyanotische Schleimhäute. Daraufhin wurde dem Tier Sauerstoff insuffliert. Nachdem sich keine Besserung einstellte, wurde das Schaf 20 Minuten nach Applikation von Medetomidin mit Atipamezol antagonisiert.

Wenige Minuten später tobte das Schaf, war hochgradig schreckhaft, sehr nervös und reagierte nicht mehr angemessen auf die Umwelt. Das Tier wurde daraufhin angebunden und in Ruhe gelassen. Nach ungefähr zwei Stunden zeigte das Tier wieder normales Verhalten.

### 4.3. Pharmakokinetische Ergebnisse

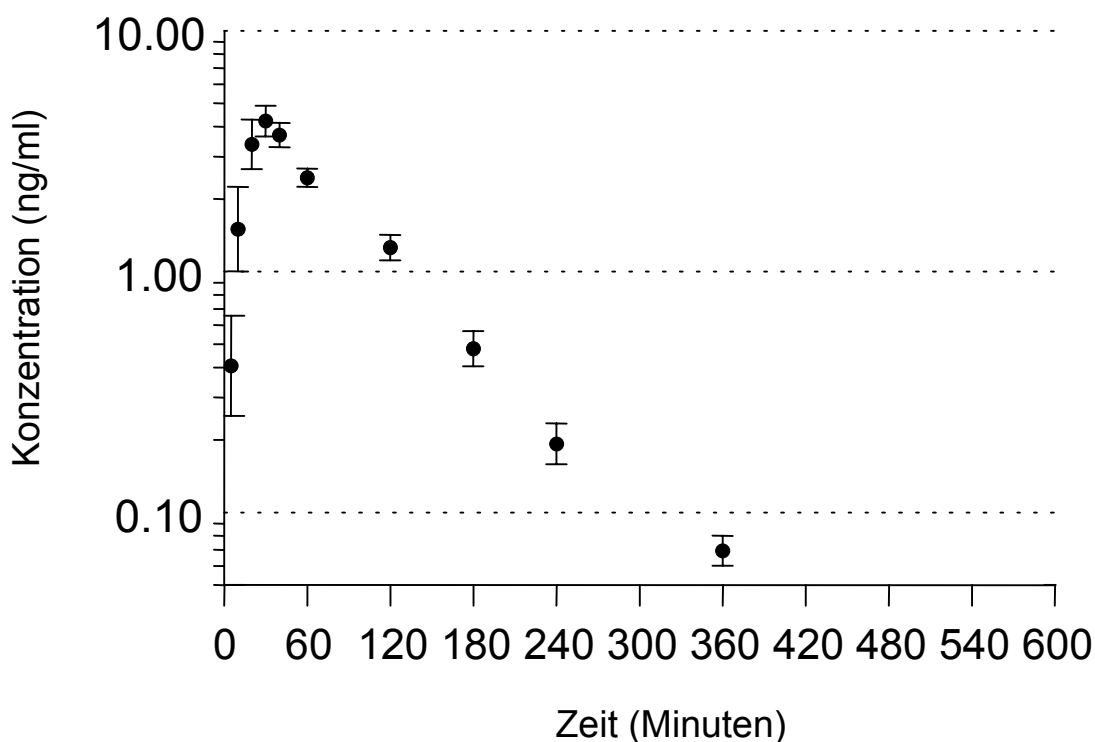
#### 4.3.1. Plasmakonzentrationen von Medetomidin

Die Plasmakonzentration von Medetomidin begann nach der intramuskulären Injektion ohne Lag-Phase sofort anzusteigen. Der zeitliche Verlauf der Medetomidinspiegel bei den einzelnen Tieren war sehr ähnlich, jedoch mit interindividuellen Schwankungen in der Höhe der erreichten Konzentration. Sechshundert Minuten nach der intramuskulären Injektion waren die Plasmaspiegel bei allen Tieren unter die Nachweisgrenze abgefallen. Tier Nr. 722 zeigte nach der Gabe von Atipamezol einen starken Anstieg der Medetomidin Konzentration im Plasma (Abb. 4). Anhang 11.4 Seite 62 zeigt die individuellen Plasmakonzentrationen der einzelnen Tiere.



**Abb. 4:** Plasma Medetomidin-Konzentration nach intramuskulärer Applikation von 30 µg/kg Medetomidin bei 10 Hausschafen. Der Peak (Pfeil) bei 60 Minuten wurde durch die Antagonisierung mit Atipamezol (Stern) bei Schaf 722 verursacht.

Der Kurvenverlauf in der semilogarithmischen Darstellung der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (Abb. 5) ist charakteristisch für ein offenes Zweikompartimentmodell. Nach intramuskulärer Applikation zeigte sich eine Anflutungsphase. Nach dem Peak fällt die Kurve zunächst sehr steil ab (Umverteilungsphase) um nach Erreichen des Gleichgewichts in eine flachere, lineare Eliminationsphase überzugehen.



**Abb. 5:** Semilogarithmische Darstellung der Plasma Medetomidin-Konzentration (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) nach intramuskulärer Applikation von 30  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin bei 9 Hausschafen.

#### 4.3.2. Pharmakokinetische Parameter

Die berechneten pharmakokinetischen Parameter zeigten ein hohes Verteilungsvolumen von Medetomidin ( $V_{d_{ss}} = 3.9 \pm 2.4 \text{ l/kg}$ ) mit einer hohen Gesamtkörperclearance ( $Cl = 81.0 \pm 21.5 \text{ ml/min} \times \text{kg}$ ). Mit einer mittleren

Absorptionshalbwertszeit ( $t_{1/2\text{ abs}}$ ) von 13.3 ( $\pm$  7.5) Minuten wurde die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) von 4.98 ( $\pm$  1.89) ng/ml nach 29.2 ( $\pm$  8.9) Minuten ( $t_{\text{max}}$ ) erreicht. Nach einer kurzen Umverteilungshalbwertszeit ( $t_{1/2\alpha}$ ) von 1.07 ( $\pm$  0.4) Minuten wurde das Medetomidin mit einer Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) von 32.7 ( $\pm$  14.9) Minuten ausgeschieden (Tab. 1).

**Tab. 1:** Individuelle und mittlere ( $\pm$  SD) pharmakokinetische Parameter nach intramuskulärer Applikation von 30  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin bei neun Hausschafen.

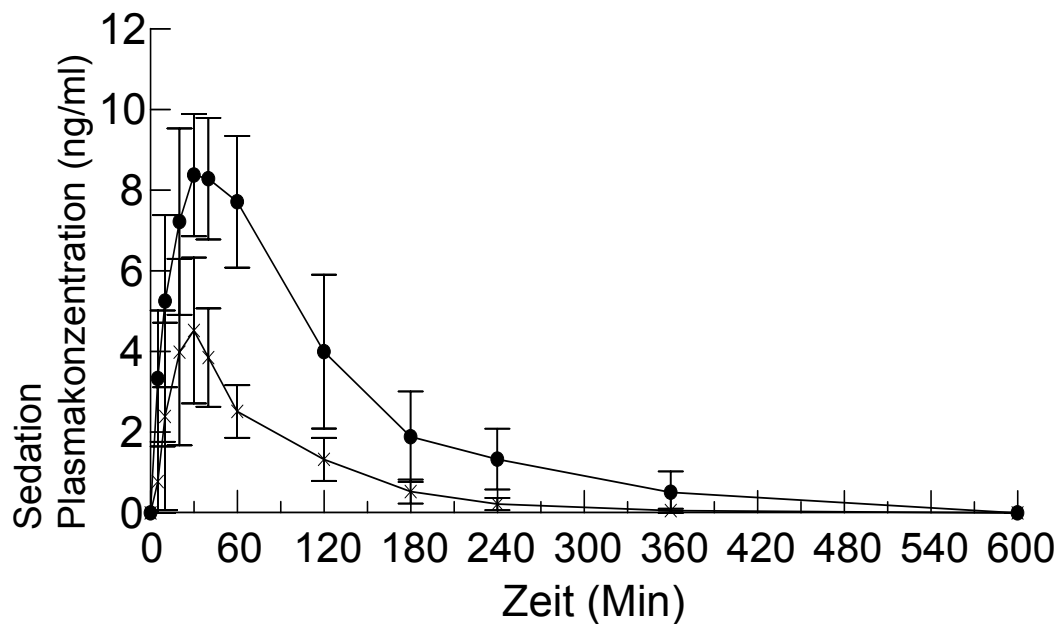
Schaf	$t_{1/2 \text{ abs}}$ [min]	$t_{1/2 \alpha}$ [min]	$t_{1/2 \beta}$ [min]	$t_{\text{max}}$ [min]	$C_{\text{max}}$ [ng/ml]	CI [ml/min $\times$ kg]	$V_{\text{dss}}$ [l/kg]	MAT [min]	MRT [min]	AUC [ng $\times$ ml/ min]	Gewicht [kg]
720	15.5	1.24	15.8	27.6	6.17	79.2	1.8	27.4	50.2	379.0	47.7
721	2.5	1.12	41.2	14.5	7.67	54.9	3.3	7.3	66.8	546.0	48.2
723	13.5	1.24	13.6	23.7	7.23	77.9	1.5	23.7	43.3	385.0	59.0
724	4.2	1.21	52.4	20.7	4.81	66.3	5.0	10.1	85.6	453.0	51.5
725	24.6	1.24	24.8	40.6	5.07	61.0	2.2	40.5	76.3	491.0	50.2
1101	14.4	1.24	42.8	39.2	2.45	113.0	6.9	25.9	87.5	265.0	49.0
1102	12.8	0.05	27.9	27.2	5.43	70.7	2.8	19.1	59.4	424.0	41.7
1103	22.7	1.24	23.6	38.5	3.61	91.2	3.1	37.9	71.9	329.0	53.0
1104	7.9	1.05	52.5	30.6	2.44	115.0	8.7	16.5	92.3	260.0	59.5
<b>Mean (SD)</b>	<b>32.7 (14.9)</b>	<b>29.2 (8.9)</b>	<b>32.7 (14.9)</b>	<b>29.2 (8.9)</b>	<b>4.98 (1.89)</b>	<b>81.0 (21.5)</b>	<b>3.9 (2.4)</b>	<b>23.1 (11.3)</b>	<b>70 (17.4)</b>	<b>392.4 (97.5)</b>	<b>51.2 (5.6)</b>

Legende:

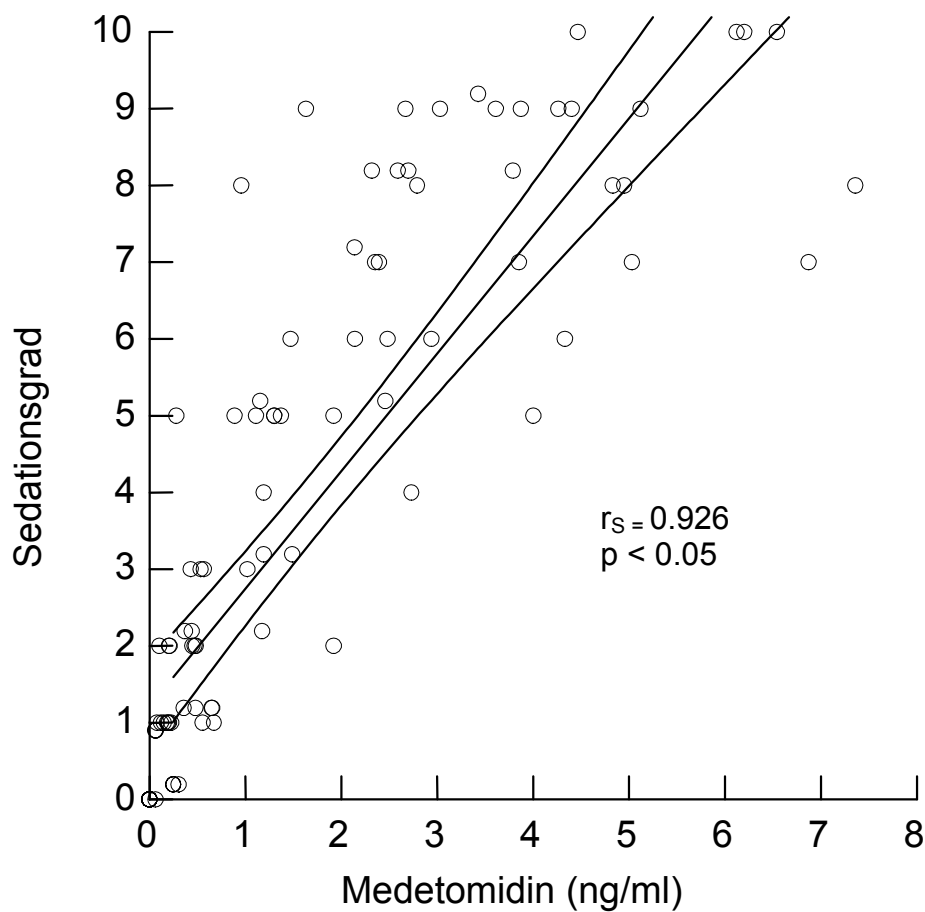
$t_{1/2 \text{ abs}}$  = Absorptionshalbwertszeit;  $t_{1/2 \alpha}$  = Verteilungshalbwertszeit;  $t_{1/2 \beta}$  = Eliminationshalbwertszeit;  $t_{\text{max}}$  = Zeit der maximalen Plasmakonzentration;  $C_{\text{max}}$  = maximale Plasmakonzentration; CI = totale Körperclearance;  $V_{\text{dss}}$  = Steady-State-Volumen der Verteilung  
MAT = mittlere Resorptionszeit; MRT = mittlere Verweildauer; AUC = Area under the plasma concentration time curve

#### 4.4. Vergleich zwischen Sedationstiefe und Plasmaspiegel

Die Sedationstiefe und die Plasmakonzentration von Medetomidin zeigten einen nahezu parallelen Verlauf (Abb. 6) mit einer hohen linearen Korrelation ( $r_s = 0.926$ ), (Abb. 7).



**Abb. 6:** Verlauf der Sedationstiefe (●) (Mittelwert  $\pm$  SD) und der Plasmakonzentration (x) von Medetomidin (Mittelwert  $\pm$  SD) als Funktion der Zeit bei neun Hausschafen nach intramuskulärer Applikation von 30  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin.



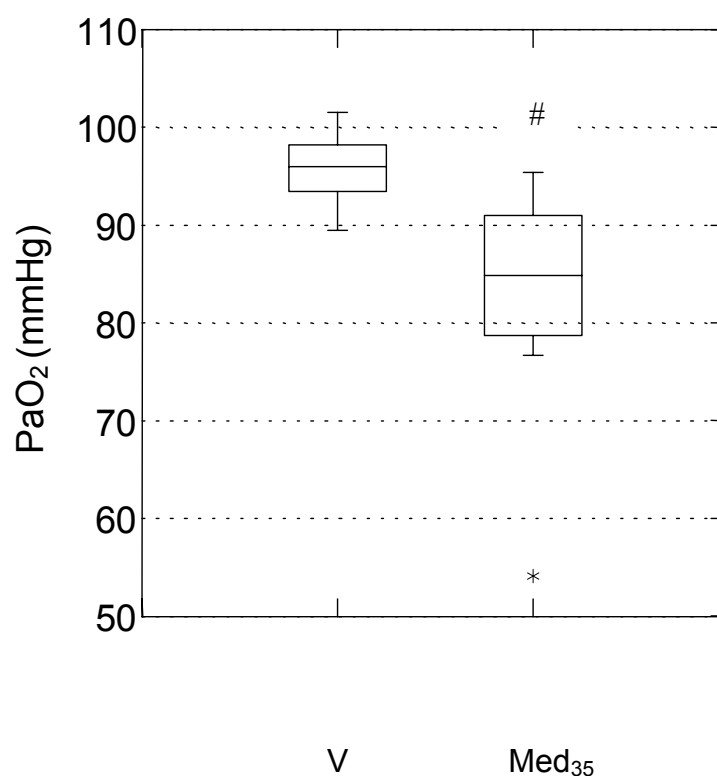
**Abb. 7:** Medetomidin Plasmakonzentration versus Sedationsgrad bei neun Hausschafen nach intramuskulärer Applikation von 30 µg/kg Medetomidin. Die Regressionsgerade und das 95%-Konfidenzintervall sind dargestellt.

#### 4.5. Blutgaswerte

Aufgrund eines technischen Fehlers liessen sich die vor Versuchsbeginn entnommenen arteriellen Blutgasproben nicht auswerten. Deshalb wurde entschieden, zu einem späteren Zeitpunkt von einer anderen Schafpopulation (n = 10) entnommene arterielle Blutgasproben als Referenzwerte zu verwenden. Der Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) der 35 Minuten nach der Medetomidin Injektion entnommenen arteriellen Blutgasproben war signifikant (p<0.05)



niedriger als in der Vergleichspopulation. Neben dem Schaf 722, welches vor Entnahme einer Blutgasprobe antagonisiert wurde, wurde ein weiteres Schaf mit einem  $\text{PaO}_2$  von 54.1 mmHg hypoxämisch. Das Tier zeigte nach 24 Minuten Tachypnoe und leichtgradig zyanotische Schleimhäute. Es wurde für 1.5 Stunden mit Sauerstoff insuffliert und sein Zustand besserte sich danach wieder. Bei den anderen Tieren lagen die Werte zwischen 77 und 95.4 mmHg (Abb. 8).



**Abb. 8:** Boxplot des  $\text{PaO}_2$  von einer gesunden Vergleichspopulation [V] (n=10) im Vergleich zu Blutgasproben (n=9), die 35 Minuten nach einer intramuskulären Injektion von 30  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin [MED<sub>35</sub>] entnommen wurden. Der Stern [\*] repräsentiert einen Wert ausserhalb der 10. oder 90. Perzentile.

# = signifikanter ( $p < 0.05$ ) Unterschied zur Vergleichspopulation.

## **5. DISKUSSION**

### **5.1. Verlauf der Sedation**

Bei allen 9 Versuchsschafen zeigte sich ein sehr ähnlicher Sedationsverlauf. Fünf Minuten nach Applikation des Medetomidins bemerkte man die ersten Anzeichen der Sedation, und nach 30 Minuten war das Maximum der Sedation mit Abliegen in Seitenlage erreicht. Nach 2 Stunden erhoben sich die Tiere selbstständig, waren jedoch noch ataktisch und nach 4-6 Stunden war die Sedation abgeklungen. MUGE et al. (1996) beschrieb nach intravenöser Applikation von 15 µg/kg Medetomidin bei Schafen einen Sedationseintritt nach 2-3 Minuten und ein Andauern des beruhigten Zustandes während 90-130 Minuten. RANHEIM et al. (2000) zeigte nach intravenöser Applikation von 40 µg/kg beim Schaf nach 6 Minuten Sternallage; nach 156 Minuten waren die Schafe wieder fähig zu stehen. Aus beiden Studien geht nicht hervor, in welchem Zeitraum die Sedation konkret abgeklungen war. Der Vergleich von intramuskulären und intravenösen Applikationsformen zeigt einen länger andauernden Sedationsverlauf bei intramuskulärer Applikationsform. Die Sedationstiefe kann nach vorliegender Studie im Vergleich mit den anderen Studien als tief bewertet werden.

In der vorliegenden Studie wurde darauf geachtet, die Tiere nur für die Probenentnahme äusserlich stimulieren. Es gab jedoch eine Situation in der zwei der Schafe mit Hundegebell konfrontiert wurden, währenddem sie sich in tiefster Sedation befanden. Die Schafe erwachten, erschranken und standen hastig auf. Bedingt durch die Sedation waren sie ataktisch und drohten umzufallen. Als der Reiz nachliess, verfielen sie zunächst wieder in den gleichen Sedationsgrad. Sie versuchten dann jedoch ohne äussere Stimulation mehrmals wieder aufzustehen und die Sedation verlief nicht mehr so ruhig wie bei den übrigen Schafen. Daraus ergibt sich, dass die Tiere auch während tiefer, durch Medetomidin bedingter Sedation fähig sind, Reize nicht nur aufzunehmen und

zu verarbeiten, sondern auch darauf zu reagieren. Dieses Erkenntnis ist empirisch bekannt;  $\alpha_2$ -Agonisten alleine bewirken eine weckbare Sedation (CLARKE und HALL, 1969, STENBERG et al., 1987, VÄHÄ-VAHE, 1990, SHORT, 1992).

## **5.2. Verlauf der Sedation beim antagonisierten Schaf**

Schaf 722 wurde mit Atipamezol antagonisiert. Es stellt sich die Frage, warum dieses Tier nach intramuskulärer Applikation die ausgeprägte Tachypnoe und zyanotische Schleimhäute zeigte. Die pharmakokinetischen Konstanten wurden für dieses Tier nicht berechnet, aber der Plasmakonzentrationsverlauf ist verfolgbar. Vergleicht man die Plasmakonzentrationswerte dieses Tieres bis zu dem Zeitpunkt, an dem das Tier antagonisiert wurde mit den Werten der restlichen Schafe, so zeigt dieses Tier die dritthöchsten Konzentration innerhalb der Versuchsgruppe. Die berechneten pharmakokinetischen Parameter der Schafe mit hohen Plasmakonzentrationen sind den Werten nach intravenöser Applikation von MUGE et al. (1996) und RANHEIM et al. (1999) sehr ähnlich. Eine Erklärung für den Zustand des Schafes wäre, dass die Applikation in Gefässnähe erfolgt sein könnte, was in einem weiteren Schritt eine sehr schnelle Anflutung bewirkt haben könnte. Zusätzlich könnte dieses Tier eine spezielle Anfälligkeit für die Entwicklung einer Hypoxie und/ oder eines Lungenödems besitzen. Eine mögliche weitere Erklärung könnte eine erhöhte Anzahl von Rezeptoren für  $\alpha_2$ -Agonisten sein. Dies wird bestärkt durch die Tatsache, dass das Schaf mit den höchsten Plasmakonzentrationswerten ebenfalls eine Tachypnoe und zyanotische Schleimhäute zeigte, nur in wesentlich geringerem klinischem Ausmass. Das Schaf war ein Engadiner Fuchsschaf. Unter Umständen könnte die Rasse mit einer erhöhten Empfindlichkeit im Zusammenhang stehen. UGGLA & LINDQUIST (1983) sahen in ihren Studien ebenfalls spezifische Schafrassen, die eine erhöhte Ausprägung der klinischen Symptome aufzeigten.

Nach Applikation von Atipamezol zeigte sich ein markanter Anstieg der Medetomidinplasmakonzentration, wie es auch bei RANHEIM et al. (2000) beschrieben wurde. SALONEN et al. (1990) und RANHEIM et al. (2000) erklärten den Plasmakonzentrationsanstieg durch das durch Atipamezol bewirkte Verdrängen von Medetomidin von den Rezeptoren in das Blut, speziell in stark durchbluteten Organen wie Leber, Niere und Lunge.

Nach der Verabreichung von Atipamezol zeigte das Schaf für Stunden eine höchstgradige Übererregbarkeit. Durch den Antagonisten Atipamezol wird das hemmende Feed-Back an den Rezeptoren blockiert und durch dies entwickelt sich eine Sympathikuserregung, die verantwortlich für diesen Zustand ist (HSU, 1992).

Die Dosierung (175 µg/kg) des Atipamezols erfolgte gemäss den Empfehlungen Herstellerfirma<sup>1</sup> für die Anwendung beim Hund, da keine Daten für das Schaf vorliegen. Weiter empfiehlt der Hersteller<sup>1</sup> das Medikament für eine schonende Aufwachphase intramuskulär zu applizieren und nur in lebensbedrohlichen Zuständen intravenös. In der vorliegenden Studie handelte es sich um einen lebensbedrohlichen Zustand für das Tier; was die Begründung für die rasche, intravenöse Applikation war. Es könnte sein, dass die verwendete Dosierung für Schafe zu hoch ist.

RANHEIM et al. (2000) beschreiben in ihrer Studie bei allen Versuchsschafen Exzitationserscheinungen nach Atipamezolgabe (200 µg/kg). Auch in einer Studie mit Rindern beschreiben sie leichte Exzitationserscheinungen wenn Atipamezol nach Medetomidin gegeben wurde. Sie empfehlen Atipamezol beim Schaf nur tief dosiert und mit Vorsicht einzusetzen. Nach der Erfahrung in der vorliegenden Studie und aufgrund früherer Arbeiten ist es ratsam, Atipamezol nur in lebensbedrohlichen Zuständen intravenös und nach Wirkung titriert einzusetzen.

---

<sup>1</sup> Orion Corporation, Finnland

### 5.3. Kinetik

Für die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter zeigte sich mit Hilfe optischer und mathematischer Methoden, dass sich ein offenes Zweikompartimentmodell am besten eignete.

Der Verlauf der Kurve ist für intramuskuläre Applikation charakteristisch (MAC DONALD und VIRTANEN, 1992); nach der Absorptionsphase folgt die Umverteilungsphase und anschliessend die Eliminationsphase. Die Absorptionsphase ist bei intramuskulärer Applikation abhängig von der Durchblutungsrate und dem Aufbau der Muskulatur. Dies wird ersichtlich durch den individuell unterschiedlichen Verlauf in der vorliegenden Studie.

Für die Absorptionshalbwertszeit wurden in der vorliegenden Studie  $13.2 \pm 7.5$  Minuten berechnet. Übereinstimmend erhielt SALONEN (1995) nach intramuskulärer Applikation von  $50 \mu\text{g/kg}$  Medetomidin an Hunden  $0.26 \pm 0.24$  Stunden, was umgerechnet 16 Minuten entspricht. Es zeigt sich, dass die kurze Absorptionshalbwertszeit durch die typische Charakteristik des Stoffes gekennzeichnet ist (SALONEN, 1992). Dies ist bei Medetomidin die hohe Lipophilität und erklärt die rasche Absorption. Es ist denkbar, dass durch diese Stoffcharakteristik bei verschiedenen Tieren und Tierarten nur geringe Abweichungen in der Absorptionsgeschwindigkeit nach intramuskulärer Applikation von Medetomidin eintreten. Bei intramuskulärer Applikationsweise ergeben sich auch vom Stoff unabhängige Aspekte, die nicht vernachlässigt werden sollten. Die Punktionsstelle ist mit jeder Applikation anders. Daraus ergibt sich die Tatsache, dass unklar ist, in welchem konkreten Gewebe sich das Depot anfänglich befindet. Ebenfalls beeinflussend wirken sich auf das einzelne Tier bezogene Aspekte aus: der Aufbau des Gewebes, das Verhältnis von Fett und Muskulatur und die histologische Anordnung von Gefässen in jedem Tier und auch die individuelle Kreislaufkonstitution.

Die Verteilungshalbwertszeit weist einen Wert von  $1.07 \pm 0.4$  Minuten auf. MUGE et al (1996) erhielten nach intravenöser Applikation von  $15 \mu\text{g/kg}$  einen

Wert von  $4.67 \pm 0.65$  Minuten. Die kurze Verteilungshalbwertszeit nach intramuskulärer Applikation ergibt sich durch Überlappung mit der Absorptionsphase.

Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration liegt in der vorliegenden Studie bei  $29.2 \pm 8.9$  Minuten. SALONEN (1989) erhielt nach Applikation von  $80 \mu\text{g/kg}$  Medetomidin intramuskulär bei Katze und Hund Werte von ungefähr einer halben Stunde. Gleiche Werte erhielt SALONEN et al. (1995) nach intramuskulärer Gabe von  $50 \mu\text{g/kg}$  bei Hunden. Dies zeigt, dass die Anflutung bei intramuskulärer Applikation bei Hund, Katze und Schaf auch bei unterschiedlicher Dosierung ähnlich ist. In der vorliegenden Studie ergaben sich allerdings grosse Unterschiede für diesen Wert innerhalb der Tiergruppe.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in vorliegender Studie  $32.7 \pm 14.9$  Minuten. In Übereinstimmung damit berichten MUGE et al. (1996)  $37.85 \pm 2.84$  Minuten und RANHEIM et al. (2000)  $34.8 \pm 11.9$  Minuten bei Schafen. SALONEN (1989) erhielt bei Hunden nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von  $80 \mu\text{g/kg}$  eine Eliminationshalbwertszeit von 58 Minuten respektive 76 Minuten. Bei Katzen, denen die gleiche Menge intramuskulär verabreicht wurde, ergaben sich 81 Minuten. Ratten, denen ebenfalls die gleiche Menge subkutan appliziert wurde, zeigten eine Eliminationshalbwertszeit von 96 Minuten. DUTTA et al. (2000) applizierten beim Menschen Dexmedetomidin mit einer anfängliche Dosis von  $10 \mu\text{g/kg}$  intravenös. Sie erhöhten die Dosis jeweils, bis die Probanden Nebenwirkungen am Herz-Kreislaufapparat zeigten. Sie erhielten Eliminationshalbwertszeiten von rund 120 Minuten. Die Eliminationshalbwertszeit von Medetomidin ist abhängig von der Enzymausstattung der Leber (SALONEN, 1992). Die Unterschiede in der Halbwertszeit ergeben sich durch individuelle Unterschiede in der Abbaufähigkeit der Leber (SALONEN, 1992). Somit ist dieser Wert abhängig von der Spezies, dem Alter und Gesundheitsstatus des Tieres. Das Schaf besitzt

die spezielle Fähigkeit, Medetomidin in sehr kurzer Zeit zu eliminieren, das zeigen frühere und vorliegende Studien.

Die mittlere maximale Plasmakonzentration war in der vorliegenden Studie  $4.98 \pm 1.89$  ng/ml, jedoch ergaben sich in Bezug auf diese Werte grosse Unterschiede innerhalb der Tiergruppe. Der höchste Wert erreichte knapp 8 ng/ml und der kleinste 2.5 ng/ml. Das Schaf mit dem höchsten Wert war zugleich auch dasjenige, welches die kleinste Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration aufwies. Es zeigte auch die kleinste Absorptionshalbwertszeit. SALONEN (1989) zeigte bei intramuskulärer Applikation von 80 µg/kg an Hunden und Katzen Werte auf, die rund fünfmal höher waren als diejenigen in der vorliegenden Studie.

Für die Clearance wurde in vorliegender Studie  $81 \pm 21.5$  ml x min/kg berechnet. MUGE et al. (1996) erhielten eine Clearance von  $57.58 \pm 14.84$  ml x min/kg. RANHEIM et al. (2000) zeigten im Mittel eine Clearance von  $44.2 \pm 11.3$  ml x min/kg auf. SALONEN (1989) erhielt bei einer intravenösen und intramuskulären Applikation von 80 µg/kg an Hunden und Katzen Werte von 30 ml x min/kg. Die Clearance ist im Wesentlichen vom Leberblutfluss abhängig (SALONEN, 1989). Werden kreislaufbeeinflussende Stoffe wie Medetomidin appliziert, so wird mit steigender Dosierung die Beeinflussung auf den Kreislauf grösser und der Herzauswurf kleiner. Dadurch sinkt der Leberblutfluss und die Clearance wird kleiner. Der Organismus braucht dadurch merklich länger für die Elimination des Stoffes. Das erwähnte Schaf mit der kleinsten Absorptionshalbwertszeit, der kürzesten Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration und der höchsten Plasmakonzentration wies auch die kleinste Clearance auf. Somit ist es vorstellbar, dass bei diesem Tier der Herzauswurf in der Umverteilungs- und Eliminationsphase stark beeinträchtigt wurde. Der Verlauf der Medetomidinkonzentration bei diesem Tier ist annähernd vergleichbar mit dem Verlauf eines intravenös verabreichten Bolus, wie von RANHEIM et al. (2000) und MUGE et al. (1996) beschrieben.

SALONEN (1989) (1992) und MUGE et al. (1996) diskutieren ebenfalls eine dosisabhängige Reduktion des Herzauswurfes und des Leberblutflusses. Diese Mechanismen sollen eine verkleinerte Clearance des Medetomidins zur Folge haben. Die Clearancewerte von RANHEIM et al. (2000) und MUGE et al. (1996) verstärken die Hypothese, dass ein hoher Plasmaspiegel eine Reduktion des Herzauswurfes und des Leberblutflusses zur Folge hat. DUTTA et al. (2000) zeigten, dass beim Menschen der Herzauswurf und im Anschluss daran die Clearance kleiner wird mit ansteigenden Dexmedetomidinplasmakonzentration. Das Steady-State-Volumen beträgt in vorliegender Studie  $3.9 \pm 2.4$  l/kg und bei MUGE et al. (1996) im Mittelwert  $2.69 \pm 0.62$  l/kg. RANHEIM et al. (2000) erhielt  $1.77 \pm 0.26$  l/kg. Der Vergleich bestätigt, dass bei intramuskulärer Applikation das Steady-State-Volumen grösser ist als bei intravenöser, da sich der Stoff nicht nur in der Blutbahn befindet. Das weist auf die Tatsache hin, dass nach intramuskulärer Applikation eine erweiterte und langsamere Verteilung in die Gewebe erfolgt. Bei Medetomidin ist dies durch die hohe Lipophilie und durch die kleine Molekülstruktur bedingt (DAUNT und MAZE, 1992) die eine gute Penetrationsfähigkeit durch die Zellmembranen erlauben. SALONEN (1992) verglich Medetomidin mit weiteren häufig verwendeten  $\alpha_2$ -Agonisten wie Xylazin, Detomidin und Clonidin. Es zeigte sich, dass Medetomidin zusammen mit Detomidin eine kleinere Verteilung aufweist. Dies ist erstaunlich, denn Medetomidin und Detomidin sind lipophiler als die anderen Vertreter. Der Grund der kleineren Verteilung liegt nach SALONEN (1992) darin, dass Medetomidin und Detomidin eine hohe Plasmaproteinbindungsfähigkeit aufweisen.

Der MAT-Wert ist nur nach intramuskulärer Applikation bestimmbar. Keine andere Studie liess einen Vergleich zu; die Zeitkonstante entspricht in ihrer Bedeutung der Absorptionshalbwertszeit.

Der MRT-Wert beträgt in der vorliegenden Studie  $70 \pm 17.4$  Minuten. RANHEIM et al. (2000) erhielten  $37.2 \pm 10.9$  Minuten für denselben Wert nach



intravenöser Anwendung. Der Vergleich von diesen beiden Studien zeigt, dass die mittlere Verweildauer des Medetomidin im Organismus bei intramuskulärer Applikation länger ist als bei intravenöser.

Der AUC-Wert beträgt  $392 \pm 97.5 \text{ ng/ml} \times \text{min}$  in der vorgelegten Studie und es zeigte sich eine hohe Variabilität der einzelnen AUC-Werte. Die grössten Werte sind fast doppelt so hoch wie die kleinsten. Das bedeutet eine sehr variable individuelle Aufnahmefähigkeit. Der Vergleich der individuellen Werte in der Studie von MUGE et al. (1996) zeigt, dass sich auch intravenös appliziert eine sehr hohe Variabilität manifestiert. Daraus ist ersichtlich, dass die AUC in sich ein sehr variabler Wert ist, unabhängig von der Applikationsart. Der AUC-Wert ist dosisabhängig; MUGE et al. (1996) erhielten  $417.11 \pm 80.90 \text{ ng/ml} \times \text{min}$ . RANHEIM et al. (2000) berechneten  $953 \pm 223 \text{ ng/ml} \times \text{min}$ . Der AUC-Wert besagt, welche Menge des Wirkstoffes insgesamt vom Körper aufgenommen wurde. Dies ist abhängig von der Bioverfügbarkeit, die in dieser Studie aufgrund der Stoffcharakteristik von Medetomidin als 100% angenommen wurde. Der AUC-Wert ist nötig, um die Clearance zu berechnen. Die Betrachtung der Berechnungsformel zeigt, dass ein hoher AUC-Wert eine kleine Clearance zur Folge hat. Der Vergleich zwischen den intravenös applizierten  $15 \text{ µg/kg}$  von MUGE et al. (1996) und den hier intramuskulär applizierten  $30 \text{ µg/kg}$  zeigt, dass die AUC-Werte der intravenösen Studie etwas höher sind als die AUC in der vorliegenden Studie. Das bedeutet, dass intramuskulär applizierter Wirkstoff in bedeutend weniger Masse im Plasma erscheint, trotz der optimalen Molekülstruktur und Membranpenetrationsfähigkeit von Medetomidin.

Es ist nach der Diskussion der einzelnen Parameter anzunehmen, dass bei den Tieren, die die schnellste Anflutungsphase, die höchsten Plasmaspiegel und die kleinste Clearance aufzeigten, der Stoff in Gefässnähe appliziert wurde und/oder dass diese Tiere eine sehr schnelle Anflutungsfähigkeit aufwiesen, denn der Verlauf den diese Tiere zeigten, lässt sich mit den intravenös ermittelten Werten der Studien von MUGE et al. (1996) und RANHEIM et al. (2000) sehr gut

vergleichen. Es zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Medetomidin von vielen Faktoren beeinflusst wird und dass einzelne besprochene und angenommene Mechanismen im Zusammenspiel für den Verlauf im Einzeltier verantwortlich sind.

#### **5.4. Vergleich zwischen Sedationsverlauf und Plasmakonzentration von Medetomidin**

Bei vielen Wirkstoffen, inklusive Medetomidin, verläuft die Plasmakonzentration parallel zum Wirkungsverlauf. Das Ausmass dieser Parallelität kann anhand eines Vergleiches der Plasmakonzentration mit der Sedationstiefe abgeschätzt werden. Der eigentliche Wirkort des Medetomidins liegt im ZNS (Locus coeruleus) (SCHEININ und MAC DONALD, 1989). Dadurch kann eine zeitliche Verschiebung (Hysterese) zwischen Plasmakonzentration und Sedationstiefe entstehen. SALONEN (1989) zeigte, dass der Grossteil des Stoffes Medetomidin an Proteine gebunden im Kreislaufsystem zirkuliert und in dieser Form nicht wirksam ist. In der photometrischen Messung kann zwischen wirksamen und nicht wirksamen Formen nicht unterschieden werden, und es ist dadurch nicht ersichtlich, welcher Anteil des Stoffes aktiv ist.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine hohe Korrelation ( $r_s = 0.926$ ) zwischen dem Grad der Sedation und dem Plasmaspiegel von Medetomidin.

In Studien mit Kühen, Kälbern und Rentieren wies RANHEIM et al. (1997, 1998, 1999) nur eine sehr geringe Korrelation zwischen Sedationstiefe und Plasmakonzentration von Medetomidin nach. Die Tiere zeigten zum Teil noch ausgeprägte Sedationserscheinungen, nachdem die Plasmaspiegel unter die Nachweisgrenze abgesunken waren. RANHEIM et al. (2000) konnten zeigen, dass beim Schaf auch bei der intravenösen Verwendung von Medetomidin eine gute Korrelation zwischen der Sedationstiefe und dem Plasmaspiegel besteht. Die vorliegende Studie bestätigt, dass die Korrelation zwischen Sedationstiefe

und Plasmakonzentration eine Eigenheit des Schafes innerhalb der Wiederkäuers darstellt. KUUSELA et al. (2000) wiesen beim Hund nach intravenöser Applikation von Medetomidin ebenfalls eine Korrelation zwischen Sedationstiefe und Plasmaspiegeln von  $\alpha_2$ -Agonisten nach. Die praktische Anwendung von Medetomidin beim Pferd hingegen weist auf eine ausgeprägte Hysterese zwischen Wirkungseintritt und Plasmakonzentration hin. BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al. (1999) zeigten bei Verwendung von Medetomidin beim Pferd, dass der Sedationseintritt nach intravenöser Injektion stark verzögert ist.

### **5.5. Blutgaswerte**

Zwei Tiere wurden während des Versuches hypoxämisch und zeigten in unterschiedlich hohem Ausmass Tachypnoe und zyanotische Schleimhäute. Das Schaf 722 musste vor Entnahme der zweiten Blutgasprobe aufgrund der massiven klinischen Anzeichen einer Hypoxämie antagonisiert werden. Somit waren die Messwerte für dieses Tier nicht auswertbar. Ein zweites Tier mit weniger gravierender Klinik wies 35 Minuten nach Versuchsbeginn einen Sauerstoffpartialdruck von 54.1 mmHg auf. Dieses Schaf wurde bereits im Kapitel Kinetik diskutiert, da es Plasmakonzentrationen von Medetomidin aufwies, die denen nach intravenöser Verabreichung des Medetomidins ähnlich sind. Bei diesem Tier wurde vermutet, dass die Injektion in Gefässnähe erfolgt sein könnte und sich dadurch eine sehr schnelle Absorption zeigte. Die verbliebenen 8 Schafe zeigten einen signifikant niedrigeren Sauerstoffpartialdruck 35 Minuten nach Medetomidinapplikation, verglichen mit der Kontrollpopulation. Das Ausmass dieses Abfalls war klinisch tolerierbar und es konnte auf ein Antagonisieren verzichtet werden. CELLY et al. (1997b) und BACON et al. (1998) zeigten, dass der Sauerstoffpartialdruck nach intravenöser Applikation von 10  $\mu\text{g/kg}$  Medetomidin und von 200  $\mu\text{g/kg}$  Xylazin bei sämtlichen Versuchstieren bereits nach 1-2 Minuten signifikant

abgefallen war und Werte zwischen 25 und 40 mmHg erreichte. In der vorliegenden Studie zeigten hingegen nur zwei Tiere einen Abfall unter 60 mmHg. Es scheint, dass das Risiko für das Auftreten einer Hypoxämie nach intramuskulärer Applikation bedeutend kleiner ist als nach intravenöser Applikation. Trotzdem besteht das Risiko einer Hypoxämie, wie die Resultate in der vorliegenden Studie zeigen. UGGLA & LINDQUIST (1983) beobachteten ein rassenspezifisches Auftreten der hypoxämischen Effekte. Wie bereits im Kapitel 5.2 diskutiert, war das Tier 722 ein Engadiner Fuchsschaf. Ob ein rassenspezifisch bedingtes erhöhtes Risiko für das Auftreten der Hypoxämie besteht, geht aus der Studie nicht hervor. Der Grund warum die Hypoxie bei zwei Versuchstieren aufgetreten ist, könnte mit einer Injektion in Gefässnähe im Zusammenhang stehen, oder mit den durch zahlreiche Autoren beschriebenen, durch Medetomidin bedingten vasokonstriktorischen Effekten in den Lungengefäßen.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, das pharmakokinetische Verhalten von Medetomidin, den Sedationsgrad und die Ausprägung einer allfälligen Hypoxämie nach intramuskulärer Applikation beim Schaf aufzuzeigen.

Pharmakokinetische Untersuchungen zur intramuskulären Applikation von Medetomidin beim Schaf liegen bisher nicht vor. Zehn klinisch gesunden, gefasteten Schafen wurde ein Venenverweilkatheter in die linke Jugularvene implantiert. Es wurde ihnen 30 µg/kg Medetomidin in die Anconäenmuskulatur appliziert. Nach 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 240, 360 und 600 Minuten wurde eine venöse Blutprobe entnommen und aus dem Plasma die Konzentration ermittelt. Aus diesen Daten wurde die Kinetik mittels eines offenen Zweikompartimentmodells berechnet. Fünf und dreissig Minuten nach Versuchsbeginn wurden aus der *A. auricularis* Blutgasproben entnommen und mit einer gesunden Kontrolltiergruppe verglichen. Während des Versuches wurde der Sedationsgrad und -verlauf anhand eines ausgearbeiteten Protokolls beurteilt und schriftlich festgehalten. Der Verlauf der Plasmakonzentrationskurve zeigte eine charakteristische Absorptions-, Umverteilungs- und Eliminationsphase. Dreissig Minuten nach Applikation zeigte sich eine Maximalkonzentration ( $T_{\max}$ ) von 4.98 ng/ml im Plasmaspiegel. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) betrug 30 Minuten. Das Steady-State-Volumen lag bei 4.6 L/kg. Die Gesamtkörperclearance betrug 81 ml x min/kg. Zwei Tiere zeigten pharmakokinetische Werte, die den Studien mit intravenöser Applikation sehr ähnlich waren. Grund dafür könnte eine Applikation in Gefässnähe gewesen sein. Sämtliche Tiere zeigten mit dieser Dosierung eine nach 10 Minuten beginnende, tiefe Sedation, die nach 30 Minuten den Maximalwert erreichte und nach 4-5 Stunden vollständig zu Ende war. Der Sedationsverlauf korrelierte stark mit dem Plasmaspiegel ( $r_s = 0.962$ ). Ein Tier musste aufgrund hochgradiger Tachypnoe und zyanotischer Schleimhäute mit

Atipamezol antagonisiert werden. Auch ein zweites Schaf zeigte Anzeichen einer Hypoxämie, die jedoch geringradiger ausfielen. Die Blutgasanalyse ergab bei allen Tieren einen signifikant niedrigeren Sauerstoffpartialdruck (70 - 80 mmHg) im Vergleich zur Kontrollpopulation (90 - 100 mmHg), der ausser bei zwei Tieren (<60 mmHg) klinisch tolerierbar war. Daraus kann geschlossen werden, dass das Risiko für das Entstehen einer Hypoxämie und eines reversiblen Lungenödems bei intramuskulärer Applikation von Medetomidin beim Schaf geringer ist als nach intravenöser Injektion, aber nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

## 7. SUMMARY

The aim of this study was to determine the pharmacokinetics of medetomidine, the degree of sedation and potential development of hypoxaemia after intramuscular application in domestic sheep.

Ten healthy domestic, non-pregnant sheep were given 30 µg/kg of medetomidine into the triceps muscle. Blood samples were taken from a jugular catheter 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 240, 360 and 600 minutes after administration. Arterial blood samples were taken from the *A. auricularis* 35 minutes after application of medetomidine and compared to values of a healthy control group. Sedation was assessed by observation of the animals before venous blood sampling to avoid the influence of stimulation. Mean pharmacokinetic parameters were: absorption half-life:  $13.2 \pm 7.5$  min; terminal half-life:  $32.7 \pm 14.9$  min.; time to peak concentration:  $29.2 \pm 8.9$  min; peak concentration:  $4.98 \pm 1.89$  ng/mL; volume of distribution:  $3.9 \pm 2.4$  l/kg; total body clearance:  $81 \pm 21.5$  mL/min x kg. Two sheep showed pharmacokinetic parameters very similar to those after intravenous studies. This may be because the medication was applied close to a larger blood vessel.

All sheep showed deep sedation with this dosage, with a peak at 30 min and a duration of 4-5 h and a high correlation ( $r_s = 0.962$ ) with the plasma concentration 4.98 ng/ml. The mean arterial oxygen tension was significantly lower 35 minutes after medetomidine injection (70 - 80 mmHg) in comparison to the control group (90 - 100 mmHg). However, one animal showed tachypnoea and severe hypoxemic side effects. It was necessary to administer atipamezol as antagonist to this animal. Therefore the pharmacokinetic parameters of this animal were excluded from the study. Another animal also developed some lesser signs hypoxemia (54.1 mmHg).

The risk of development of hypoxaemia after intramuscular medetomidine injection seems to be lower than after intravenous injection, however, there is still a possibility of its development present.



## 8. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, H. R. (1995): Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7<sup>th</sup> Edition.  
Iowa State University Press, Ames.

AHRENS, F. A. (1996): Pharmacology. Williams & Wilkins, Baltimore.

AZIZ, M. A. und S. S. CARLYLE (1978): Cardiovascular and respiratory effects of Xylazine in sheep. J. Vet. Med. A25, 173- 180.

BACON, P. J., J. G. JONES, P. TAYLOR, S. STEWART, W.-N. D. und M. KERR (1998): Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; Absence of free radical mediated inflammatory mechanism. Res. Vet. Sci. 65, 71- 75.

BETTSCHART–WOLFENSBERGER, R., K.W. CLARKE und O. VAINIO (1999): Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. Res. Vet. Sci. 67, 41- 46.

CELLY, C. S., O. ATWAL, W. N. MC DONELL und W. D. BLACK (1999a):  
Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of  $\alpha_2$  adrenergic  
receptor agonists. Am. J. Vet. Res. 60, 154- 161.

CELLY, C. S., W. N. MC DONELL, W. D. BLACK und Young, S.S. (1997a):  
Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral  $\alpha_2$   
adrenoceptor agonist St-91 in conscious sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. 20, 472-  
478.

CELLY, C. S., W. N. MC DONELL, S. S. YOUNG und W. D. BLACK  
(1997b): The comparative hypoxaemic effect of four  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists  
(xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep.  
J. Vet. Pharmacol. Ther. 20, 464- 471.

CELLY, C. S., W. N. MC DONNELL, S. S. YOUNG und W. D. BLACK  
(1999b): Cardiopulmonary effects of the  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists medetomidine  
and St-91 in anesthetized sheep. J. Pharmacol. Exp. Ther. 289, 712- 720.

CLARKE, K. W. und L. W. HALL (1969): "Xylazine"— a new sedative for horses and cattle. Vet. Rec. 85, 512- 517.

CLARKE, K. W. und P. M. TAYLOR (1986): Detomidine (domosedan): A new sedative for horses. Equine Vet. J. 18, 366- 370.

DAUNT, D. und M. MAZE (1992): Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonist receptors, sites, and mechanisms of action. In: Animal Pain. Churchill Livingstone, New York, 165- 180.

DE MOOR, A. und P. DESMET (1971): Effect of rompun on acid base equilibrium and arterial oxygen pressure in cattle. Vet. Med. Rev. 2, 163- 169.

DERENDORF, H. und E. R. GARRETT (1987): Pharmakokinetik— Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Stuttgart.

DOCHERTY, J. R. und J. C. MC GRATH (1980): A comparison of pre- and postjunctional potencies of several alpha-adrenoceptor agonists in the cardiovascular system and anococcygeus muscle of the rat.

Naunyn- Schmiedeberg`s Arch. Pharmacol. 312, 107- 116.

EISENACH, J. C. (1988): Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral  $\alpha_2$ -adrenergic mechanism. J. Pharmacol. Exp. Ther. 244, 247-252.

FRENCH, N. (1995):  $\alpha_2$ -adrenoceptors and I<sub>2</sub> sites in mammalian central nervous system. J. Vet. Pharmacol. Ther. 68, 175-208.

GIBALDI, M. und D. PERRIER (1982): Pharmacokinetics. Marcel Dekker Incorporation, New York and Basel.

HAYASHI, K. und M. MAZE (1993):  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and anaesthesia. Br. J. Anaesth. 71, 108-118.

HEINZEL, G. (1991): TopFit Methodenhandbuch Version 1.1 Teil 1: Kompartimentmodelle. Thomae GmbH, Biberach an der Riss.

HODGSON, D., C. I. DUNLOP, P. L. CHAPMAN und J. A. SMITH (2002): Cardiopulmonary effects of xylazine and acepromazine in pregnant cows in late gestation. Am. J. Vet. Res. 63, 1695-1699.

HSU, W. (1992): Antagonism of pharmacologic effects of  $\alpha_2$ -agonists. In: Animal Pain. Churchill Livingstone, New York, 225-236.

KÄSTNER, S. B. R., K. KELLER, B. VON RECHENBERG und  
R. BETTSCHART-WOLFENSBERGER (2001): Comparison of medetomidine  
and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for total hip  
replacements in domestic sheep. J. Vet. Med. A48, 231- 241.

LANGER, S. Z. (1974): Presynaptic regulation of catecholamine release.  
Biochem. Pharmacol. 23, 1793- 1800.

LINK, R., K. DESAI und L. HEIN (1996): Cardiovascular regulation in mice  
lacking alpha-adrenergic subtypes B and C. Science 273, 803- 805.

LOWE, J. E. und J. HILFIGER (1986): Analgesic and sedative effects of  
detomidine compared to xylazine in a colic model using i.v. and i.m. routes of  
administration. Acta Vet. Scand. 82, 85- 95.

MAC DONALD, E. und R. VIRTANEN (1992): Review of the pharmacology  
of medetomidine and detomidine: Two chemically similar alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor  
agonists, used as veterinary sedatives. In: Animal Pain. Churchill Livingstone,  
New York, 181- 191.

MAZE, M. und W. TRANQUILLY (1991): Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists:  
defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 74, 581- 605.

MITCHELL, B. und J. T. WILLIAMS (1977): Respiratory function changes in sheep associated with lying in lateral recumbency and with sedation by xylazine. Proc. Assoc. Vet. Anaesthetists 6, 30- 36.

MUGE, D. K., J. P. CHAMBERS und A. LIVINGSTONE (1996): Single dose pharmacokinetics of medetomidine in sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 109- 112.

MUGE, D. K., J. P. CHAMBERS, A. LIVINGSTONE und A. E. WATERMAN (1994): Analgesic effects of medetomidine in sheep. Vet. Rec. 135, 43- 44.

NILSFORS, L., L. GARMER und A. ADOLFSON (1989): Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs – open clinical study. Acta Vet. Scand. 85, 155- 159.

NOLAN, A. und B. A. CALLINGHAM (1990): Effects of aspirin on xylazine-induced hypoxaemia in sheep. Res. Vet. Science 48, 386- 388.

NOLAN, A., A. LIVINGSTONE und A. WATERMAN (1986): The effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. 9, 157- 163.

PSCHYREMBEL, W. (2002): Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter GmbH & Co. Berlin und New York.

PYÖRÖLÄ, E., J. KOPPINEN, O. VAINIO und M. ALANKO (1986):  
Detomidine in pregnant cows. North Am. Vet. Med. 38 (4), 237- 240.

RANHEIM, B., J. M. ARNEMO, K. A. RYENG, N. E. SOLI und  
T. E. HORSBERG (1999): A pharmacokinetic study including some relevant  
clinical effects of medetomidine and atipamezole in dairy cows.  
J. Vet. Pharmacol. Ther. 22, 368- 373.

RANHEIM, B., J. M. ARNEMO, S. STUEN und T. E. HORSBERG (2000):  
Medetomidine and atipamezole in sheep: disposition and clinical effects.  
J. Vet. Pharmacol. Ther. 23, 400- 404.

RANHEIM, B., T. E. HORSBERG, U. NYMOEN, N. E. SOLI, N. J. C. TYLER  
und J. M. ARNEMO (1997): Reversal of medetomidine-induced sedation in  
reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) with atipamezol increases the  
medetomidine concentration in plasma. J. Vet. Pharmacol. Ther. 20, 350- 354.

RANHEIM, B., N. E. SOLI, K. A. RYENG, J. M. ARNEMO und  
T. E. HORSBERG (1998): Pharmacokinetics of medetomidine and atipamezol  
in dairy calves: an agonist– antagonist interaction. J. Vet. Pharmacol. Ther. 21,  
428- 432.

RAPTOPOULOS, D., B. Q. M. WEAVER, M. PAPANASTASSOPOULOS,  
G. E. STADDEN und T. J. PARKINSON (1995): The effect of xylazine on  
plasma thromboxane<sub>2</sub> concentration in sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. 18, 438-  
441.

SALONEN, J. S. (1989): Pharmacokinetics of medetomidine. Acta Vet. Scand.  
85, 49- 54.

SALONEN, J. S. (1992): Chemistry and pharmacokinetics of the  $\alpha_2$ -  
adrenoceptor agonists. In: Animal Pain. Churchill Livingstone, New York, 191-  
200.

SALONEN, J. S. und M. ELORANTA (1990): Biotransformation of  
medetomidine in the rat. Xenobiotica 20, 471- 480.

SCHEININ, M. und E. MAC DONALD (1989): An introduction of the  
pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the central nervous system.  
Acta Vet. Scand. 85, 11- 19.



SCHRÖDER, B. und M. DIENER (2000): Grundlagen der Zellphysiologie.

In: Physiologie der Haustiere. Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 5- 20.

SEGAL, I. S., R. G. VICKERY und M. MAZE (1989): Dexmedetomidine decreases halothane anaesthetic requirements in rats. Acta Vet. Scand. 85, 55-59.

SHORT, C. E. (1992): Alpha<sub>2</sub>-agents in animals. Veterinary Practice Publishing Company, Santa Barbara.

STENBERG, D., P. SALVEN und M. MIETTINEN (1987): Sedative action of the alpha<sub>2</sub>- agonist medetomidine in cats. J. Vet. Pharmacol. Ther. 10, 319- 323.

TIMMERMANS, P. B., H. Y. KWA und P. A. VAN ZWYTEN (1979): Possible subdivision of postsynaptic alpha-adrenoceptors mediating pressor responses in the pithed rat. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 310, 189- 193.

VÄHÄ- VAHE, A. T. (1990): The clinical effectiveness of atipamezol as a medetomidine antagonist in the dog. J. Vet. Pharmacol. Ther. 13, 198- 205.

VAINIO, O., T. VÄHÄ- VAHE und L. PALMU (1989): Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther. 225- 231.

- VIRTANEN, R., J.-M. SAVOLA, V. SAANO und L. NYMAN (1988):  
Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  
 $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist. Eur. J. Pharmacol. 150, 9- 14.
- VUORILEHTO, L., J. S. SALONEN und M. ANTTILA (1989): Picogram level  
determination of medetomidine in dogs serum by capillar gas chromatography  
with negative ion chemical ionization mass spectrography. J. Chromatogr. 497,  
282- 287.
- WATERMAN, A., A. NOLAN und A. LIVINGSTONE (1987): Influence of  
idoxan on the respiratory blood gas changes induced by  $\alpha_2$ -  
adrenoceptoragonist drugs in conscious sheep. Vet. Rec. 121, 105-107.

## 9. LEBENSLAUF

### Pascale Wapf

6. 11. 1974	geboren in Zürich
1981 – 1986	Primarschule in Horgen ZH
1986 – 1989	Sekundarschule in Horgen ZH
1989 – 1994	Kantonsschule Küsnacht, Küsnacht ZH
1994	Kantonale Lehramtsmaturität
1996	Zusatz zur Eidgenössischen Maturität, Typus C
1996 – 2002	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
November 2002	Staatsexamen der Veterinärmedizin
Seit Januar 2003	Assistentin im Departement für Nutztiere, Universität Zürich

## **10.DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben ganz herzlich danken, insbesondere

Frau Dr. S. Kästner für das Überlassen des Themas, die kompetente Beratung, freundliche Mithilfe und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. J.A. Auer für die Übernahme des Referates.

Herrn PD Dr. K. Nuss für die Übernahme des Korreferates.

Frau Dr. B. Von Rechenberg für das Überlassen der Schafe.

Frau Dr. M. Akens für die Mithilfe während den Versuchen.

Herrn Dr. D. Demuth für die Hilfe bei den pharmakokinetischen Berechnungen.

Der Firma Orion Corporate in Finnland für die Auswertung der Plasmaproben.

Frau lic. phil. Nicole Schnyder für die Korrekturlesung des Manuskriptes.

Meinen Eltern, die mich jederzeit unterstützten.

## **11. ANHANG**

**Anhang 11.1 zeigt die Hämatologie- und Chemiewerte der einzelnen Schafe.**

### Hämatologie- und Chemiewerte der einzelnen Schafe:

Schaf Nr.	720	721	722	723	724	725	1101	1102	1103	1104
Hämatokrit [%]	31	31	34	30	36	31	33	28	35	29
Hämoglobin [g/dl]	10.1	10.5	10.7	10.4	12.3	10.6	10.6	9.4	11.7	9.5
Erythrozyten [10 <sup>6</sup> /µl]	9.4	10	12.2	10.8	12	11.2	10.5	10.4	12	9.46
Leukozyten [10 <sup>3</sup> /µl]	8	7	7.7	8.1	7.9	14.2	5	8.8	9.1	10.3
MCH [pg]	11	10	9	10	10	9	10	9	10	10
MCHC [g/dl]	33	34	32	35	34	34	33	34	34	34
MCV [fl]	33	30	28	28	30	28	31	27	29	30
Bilirubin [µmol/l]	2.1	1.9	1.8	2.4	2.5	1.8	2.6	1.5	2.9	1.8
Harnstoff [mmol/l]	7.2	5.7	5.4	7.1	7.5	5.8	7.7	5.9	5.3	5.7
ASAT (GOT) [U/l]	108	105	100	76	103	77	70	91	103	154
CK [U/l]	180	147	221	95	115	183	133	151	171	202
GGT [U/l]	29	47	33	37	32	42	25	53	49	45
Natrium [mmol/l]	148	148	151	151	153	152	150	150	151	149
Chlorid [mmol/l]	107	110	107	112	111	107	111	116	110	108
Kalium [mmol/l]	4.4	4.7	4.4	4.3	4.6	4.5	4.8	4.8	4.1	4.6

## Anhang 11.2 zeigt die Protokolle des Verhaltens und der Sedationstiefe (n = 9 Schafe)

### Schaf 720:

Zeit (Min)	Verhalten, Sedationstiefe
5Min:	Wirkungseintritt, Grad 3
15Min:	AF: 36/Min, HF: 56/Min
17Min:	legt sich hin, schwankt leicht, Grad 6
19Min:	steht wieder, starke Sedationswirkung
25Min:	liegt, Grad 9
48Min:	liegt, Grad 9
1h 30Min:	steht selbstständig auf, Grad 6-7
2h 22Min:	AF: 56/Min, HF: 68/Min
2h 45Min:	frisst und säuft
>3h:	frisst und säuft, Grad 1

### Schaf 721:

Zeit (Min)	Verhalten, Sedationstiefe
5Min:	Sedation Grad 4
15Min:	AF: 20/Min, HF: 44, liegt
24Min:	hechelt stark, O <sub>2</sub> -Zufuhr; AF 60/Min
1h 23Min:	AF: 32/Min HF: 48/Min
1h 40Min:	O <sub>2</sub> Zufuhr eingestellt, Grad 9, liegt, AF
2h 45Min:	steht auf, noch Grad 4-5
5h:	Grad 3

### Schaf 723:

Zeit (Min)	Verhalten, Sedationstiefe
8Min:	AF: 28/Min, HF: 64/Min, Grad 4-5
35Min:	AF: 10/Min, HF: 52/Min; Grad 9, liegt
1h 41Min:	hebt Kopf, Grad 8
2h 30Min:	steht selbstständig auf
3h 30Min:	AF: 20/Min, HF: 64/Min, Grad 1-2

### Schaf 724:

Zeit (Min)	Verhalten, Sedationstiefe
5Min:	Grad 4-5
30Min:	legt sich hin, Grad 9
45Min:	AF: 44, HF: 16
2h:	steht auf, Grad 2
3h 30Min:	AF: 24/Min, HF: 60/Min, Grad 1-2

**Schaf 725:**

<b>Zeit (Min)</b>	<b>Verhalten, Sedationstiefe</b>
15Min:	AF: 28/Min, HF: 44/Min, Grad 7-8, steht
35Min:	AF: 52/Min, HF: 52/Min, Grad 9, liegt
50Min:	Grad 9
1h 50Min:	wacht auf
2h 30Min:	steht auf
3h 30Min:	AF: 24/Min, HF: 60/Min
5h:	frisst und säuft, Grad 1-2

**Schaf 1101:**

<b>Zeit (Min)</b>	<b>Verhalten, Sedationstiefe</b>
15Min:	AF: 14/Min, HF: 52/Min
24Min:	Wirkungseintritt, speichelt stark, Grad 5-6
36Min:	speichelt stark, Grad 6
1h:	liegt, Grad 9
1h 40Min:	versucht vergeblich aufzustehen
2h:	steht auf, speichelt
2h 26Min:	AF: 20, HF: 64
2h 45Min:	aufmerksam, Grad 2
3h:	frisst und säuft, Grad 1

**Schaf 1102:**

<b>Zeit (Min)</b>	<b>Verhalten, Sedationstiefe</b>
5Min:	Grad 4-5
20Min:	Hyperventilation; AF: 64/Min, HF: 68/Min
40Min:	O <sub>2</sub> -Zufuhr
48Min:	AF: 44/Min, HF: 70; Lungenödem (rasselnde Atemgeräusche) ?
2h:	Sauerstoffzufuhr abgestellt
2h 26Min:	AF: 20Min, HF: 68/Min, erholt sich gut

**Schaf 1103:**

<b>Zeit (Min)</b>	<b>Verhalten, Sedationstiefe</b>
25Min:	AF: 24/Min, HF: 60/Min durchläuft einzelne Sedationsstufen Schritt für Schritt, Sedationsbeginn nach ungefähr 20Min, legt sich aktiv hin bei 32Min (Grad 9)
32Min:	Grad 9
35Min:	AF: 20 Min, HF: 56/Min
1h 06Min:	Stimulation durch Hundegebell, steht auf, Grad 3-4, AF: 16/Min, HF: 52/Min
1h 23Min:	legt sich wieder hin
1h 40Min:	AF: 36/Min, HF: 56/Min, starke Reaktion auf Stimulation (Hundegebell)
2h:	steht wieder Grad 3
4h:	Sedation abgeklungen



**Schaf 1104:**

<b>Zeit (Min)</b>	<b>Verhalten, Sedationstiefe</b>
25Min:	AF: 20/Min, HF: 52/Min, Grad 9
40Min:	AF: 16/Min, HF: 52/Min
1h 10Min:	AF: 20/Min, HF: 56/Min, Grad 9, Stimulation durch Hundegebell; versucht aufzustehen!
1h 15Min:	Grad 7-8
1h 40Min:	AF: 28, HF: 64/Min, versucht aufzustehen
1h 45Min:	Grad 2
25Min:	AF: 20/Min, HF: 52/Min, Grad 9
40Min:	AF: 16/Min, HF: 52/Min

Anhang 11.3 zeigt das Protokoll des Sedationsverlaufes, bzw. des Verhaltens des antagonisierten Schafes 722 während des Versuches

**Schaf 722:**

<b>Zeit (Min)</b>	<b>Verhalten, Sedationstiefe</b>
5Min:	Wirkungseintritt, Grad 4
15Min:	AF: 52/ Min, HF: 52/ Min, pumpt stark, zyanotische Schleimhäute → O <sub>2</sub> -Zufuhr
20Min:	hechelt stark, zeigt apnöstische Atmung, Atipamezol (1.5 ml i.v.) appliziert kurze Zeit später, tobt, Exzitation, Hyperreaktion
1h 40Min:	AF: 80/ Min, HF: 80/ Min
weitere 2h:	tobt und wird in Ruhe gelassen, angebunden

**Anhang 11.4 zeigt die Einzelwerte der Plasmakonzentration (ng/ml) von Medetomidin bei 10 Hausschafen**

		Schaf Nummer									
		720	721	723	724	725	1101	1102	1103	1104	722*
<b>Minuten</b>	<b>0</b>	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
	<b>5</b>	0.469	2.73	1.30	1.11	0.278	0.102	2.57	0.118	0.120	1.40*
	<b>10</b>	1.47	6.87	3.67	2.94	0.957	0.533	4.00	0.212	0.905	4.89*
	<b>20</b>	4.95	7.36	6.54	4.83	2.67	1.92	4.33	0.941	2.34	5.23*
	<b>30</b>	6.20	6.12	6.96	3.87	4.40	2.14	3.85	3.54	2.45	5.50*
	<b>40</b>	4.26	4.41	5.52	3.72	3.61	2.48	5.03	3.18	2.07	5.16*
	<b>60</b>	2.79	3.03	5.12	2.84	2.26	1.63	2.39	2.21	1.89	7.88*
	<b>120</b>	MS	0.887	0.937	1.92	1.37	1.02	1.30	1.24	0.925	1.70*
	<b>180</b>	0.202	1.19	0.551	0.671	0.444	0.483	0.429	0.397	0.404	0.561*
	<b>240</b>	0.076	0.567	0.201	0.192	0.225	0.183	0.208	0.110	0.231	0.153*
	<b>360</b>	<	0.150	0.061	0.066	0.064	0.060	0.061	<	0.054	<
	<b>600</b>	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<